ISABELLE PAQUIN

CHIMIE ORGANIQUE

2

Chimie organique 2

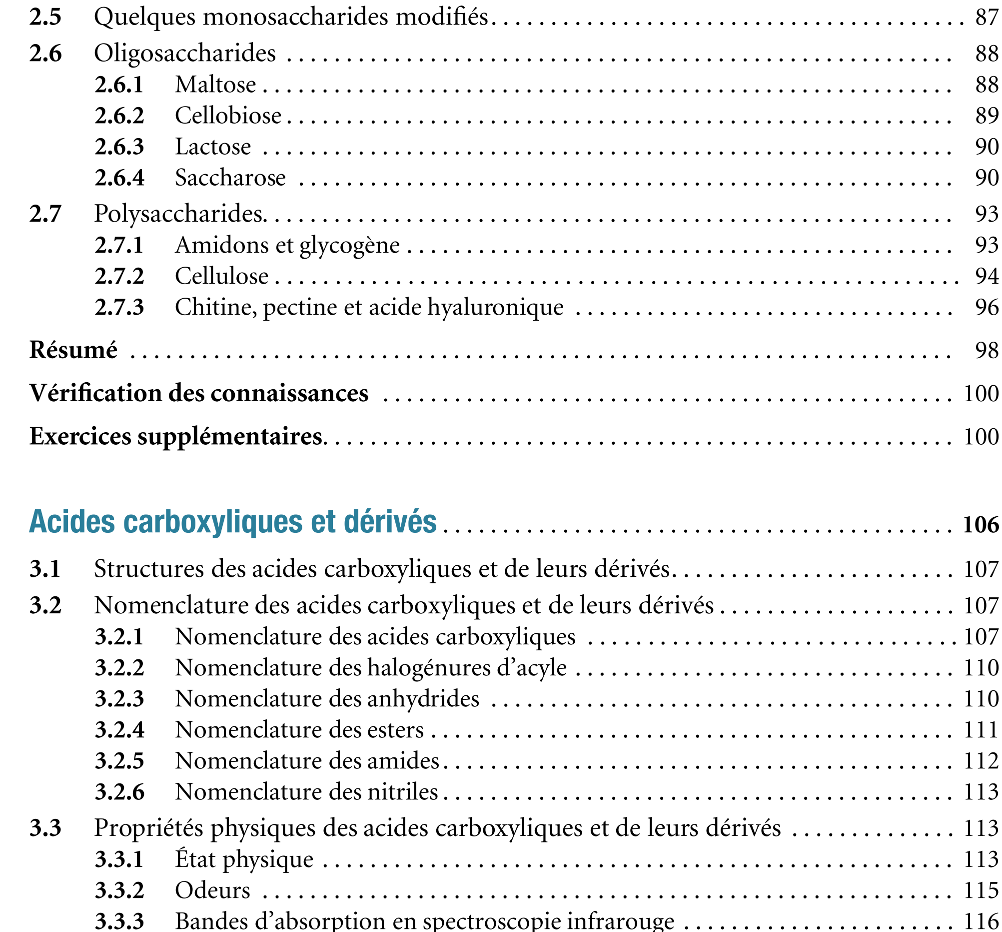
Isabelle Paquin
Collège Édouard-Montpetit

Dominique Thoraval
Collège Montmorency

Azélie Arpin
Collège de Maisonneuve

Alain Lachapelle
Collège André-Grasset

Table des matières





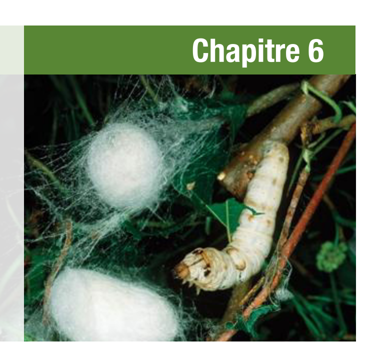
Chapitre 3

Chapitre 4

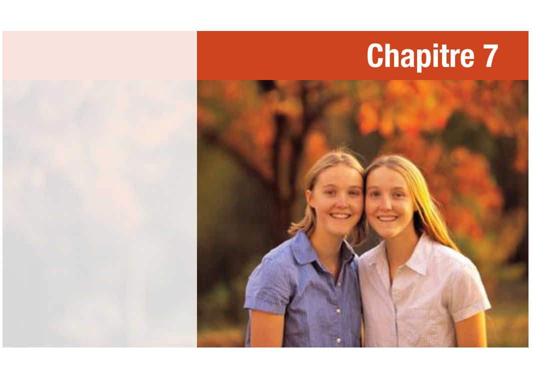


Chapitre 5

Chapitre 6



Chapitre 7

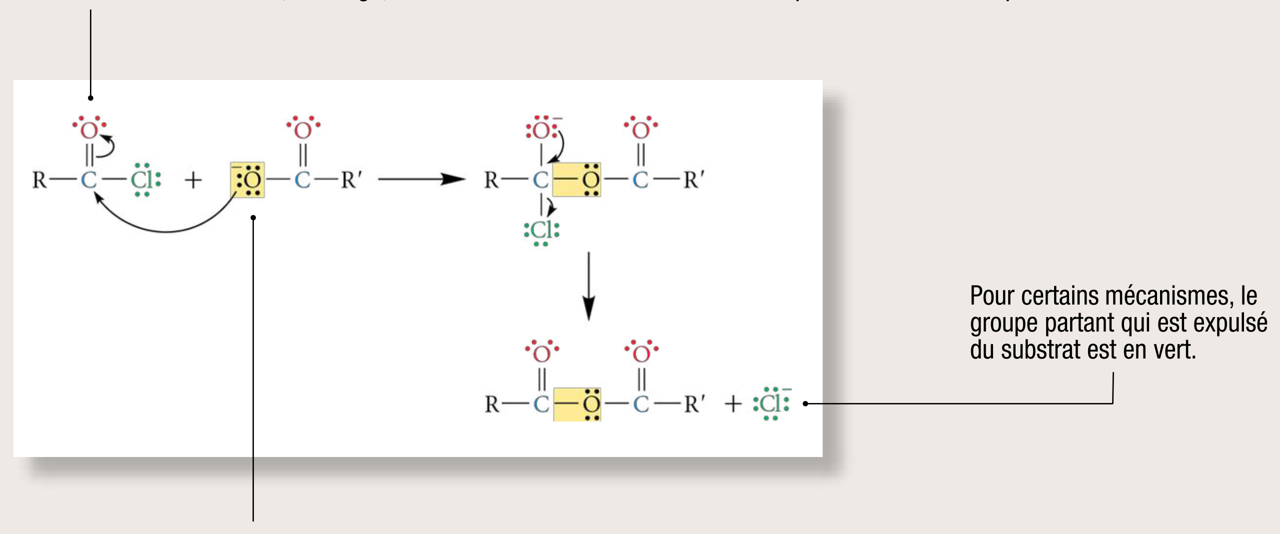


De la couleur pour vous aider à bien comprendre et apprendre les concepts !

Le texte est rédigé dans un style à la fois accessible et rigoureux. Tous les mots clés sont en caractères gras. De plus, certaines phrases sont imprimées en rouge afin d'en souligner l'importance.

Un code de couleurs vous permettra de comprendre plus aisément les mécanismes des réactions chimiques et de vous familiariser avec les règles de nomenclature de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) et avec les noms triviaux.

De façon générale, à l'intérieur d'un composé électrophile, les sites pauvres en électrons ont été mis en évidence en bleu et ceux riches en électrons, en rouge, selon le code de couleurs des cartes de potentiel électrostatique.



Pour certains mécanismes, le groupe partant qui est expulsé du substrat est en vert.

Dans un mécanisme réactionnel, le nucléophile allant attaquer le site positif de l'électrophile est en noir et mis en évidence par une trame jaune.

$$R-C(=O)-CH_3 \xrightarrow{I_2,\ OH^-} R-C(=O)-CI_2-I \xrightarrow{OH^-} R-C(=O)-O^- + CHI_3$$

Cétone α-méthylée

triiodométhane
iodoforme
(précipité jaune)

Les indications et les noms généraux des divers groupements fonctionnels sont en noir et commencent par une majuscule.

Dans les figures et les tableaux, tous les noms précis des composés commencent par une lettre minuscule et sont en bleu s'il s'agit du nom systématique établi par les règles de l'UICPA ou en noir s'il s'agit des noms triviaux.

Aide-mémoire

cheneliere.ca/chimieorganique www

› Résumés de tous les chapitres de *Chimie organique 1*

Avant d'aborder les concepts présentés dans *Chimie organique 2*, il est recommandé de réviser les principales informations du premier manuel présentées dans cet aide-mémoire. Les résumés de tous les chapitres de *Chimie organique 1* sont également accessibles au <www.cheneliere.ca/chimieorganique> dans les ressources numériques du second manuel.

Types d'hybridation

Nombre de paquets d'électrons de valence autour de l'atome	Hybridation	Géométrie de répulsion	Angle de liaison
Deux	2 orbitales hybrides *sp* + 2 orbitales *p*	Linéaire	180°
Trois	3 orbitales hybrides sp^2 + 1 orbitale *p*	Triangulaire plane	120°
Quatre	4 orbitales hybrides sp^3	Tétraédrique	109,5°

Types de liaisons

Liaison simple : une liaison σ

Liaison double : une liaison σ et une liaison π

Liaison triple : une liaison σ et deux liaisons π

Types de réactifs

Nucléophile : espèce riche en électrons portant une charge négative ou, si elle est neutre, possédant des doublets d'électrons libres ou des électrons π. Cette espèce cherche à donner un doublet d'électrons à l'électrophile.

Électrophile : espèce pauvre en électrons portant une charge positive ou, si elle est neutre, possédant des atomes avec une charge partielle positive. Cette espèce cherche à recevoir un doublet d'électrons du nucléophile.

Réducteur : espèce habituellement riche en atomes d'hydrogène et donnant des électrons.

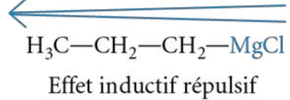
Oxydant : espèce habituellement riche en atomes d'oxygène et recevant des électrons.

Effets électroniques

Effet inductif

$H_3C—CH_2—CH_2—F$

Effet inductif attractif

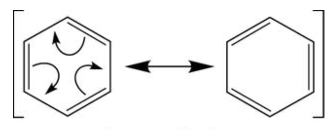


Effet inductif répulsif

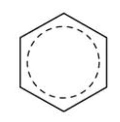
L'effet inductif attractif est causé par un atome plus électronégatif que le carbone, alors que l'effet inductif répulsif est causé par un atome moins électronégatif que le carbone.

Ces effets sont d'autant plus importants que :

1. la différence d'électronégativité avec le carbone est grande ;
2. la distance entre l'atome créant l'effet et celui subissant l'effet est petite ;
3. le nombre d'atomes créant l'effet est important.



Formes limites de résonance



Hybride de résonance

Effet mésomère

Un **effet mésomère** est observé dans un composé si les charges, les électrons π ou les doublets d'électrons libres sont conjugués à l'intérieur de celui-ci.

Les **formes limites de résonance** du composé représentent différentes localisations possibles pour les électrons (charges, électrons π ou doublets d'électrons libres), alors que l'**hybride de résonance** représente la véritable délocalisation de ces électrons.

Relations possibles entre les structures chimiques

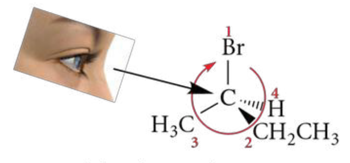
Deux molécules organiques

- Même formule moléculaire ?
  - Non → Molécules différentes
  - Oui → Superposables ?
    - Oui → Molécules identiques
    - Oui, après la rotation autour d'une liaison simple → Conformations
    - Non → Isomères
      - Mêmes connexions entre les atomes ?
        - Non → Isomères de constitution (ou de structure)
          - Mêmes groupements fonctionnels ?
            - Oui → Isomères de position
            - Non → Isomères de fonction
        - Oui → Stéréoisomères
          - Carbone stéréogénique ?
            - Non → Isomères géométriques (*cis-trans*) ou (*E-Z*)
            - Oui → Isomères optiques
              - Images spéculaires ?
                - Non → Diastéréoisomères
                - Oui → Superposables ?
                  - Non → Énantiomères
                  - Oui → Molécules identiques (Cette molécule est un composé *méso*.)

Descripteurs stéréochimiques

Notation *R-S* (carbone asymétrique ou stéréogénique)

Exemple :



(*R*)-2-bromobutane

Un carbone est dit **asymétrique** (ou stéréogénique) s'il possède quatre substituants de nature différente. Pour déterminer sa configuration (*R* ou *S*), il faut placer les atomes qui lui sont directement liés par ordre de priorité selon leur numéro atomique (plus gros numéro atomique : 1 ; plus petit numéro atomique : 4).

L'œil de l'observateur doit être placé du côté opposé au groupement ayant la plus petite priorité.

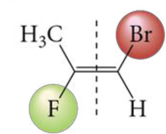
Rotation horaire 1 → 2 → 3 : ***R***

Rotation antihoraire 1 → 2 → 3 : ***S***

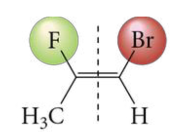
Un composé ne comportant qu'un (et un seul) carbone asymétrique existera sous la forme de deux **énantiomères**, l'un **dextrogyre**, l'autre **lévogyre**. Le mélange en quantités égales des deux énantiomères (**mélange racémique**) sera optiquement inactif. Un composé comportant plus d'un carbone asymétrique sera optiquement inactif s'il possède un plan de symétrie (composé *méso*).

Notation *E-Z* (isomères géométriques)

Exemple :



(*E*)-1-bromo-2-fluoropropène



(*Z*)-1-bromo-2-fluoropropène

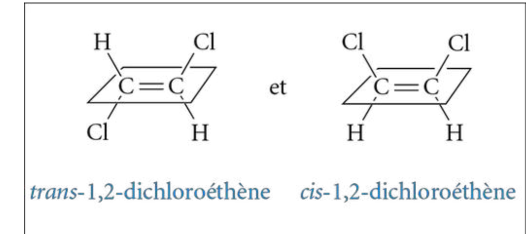
Un composé comportant au moins une liaison double C═C existera sous la forme de deux isomères géométriques si, sur chacun des atomes de carbone de la liaison double, les substituants sont différents. Pour connaître sa configuration, il faut déterminer, pour chacun des atomes de carbone de la liaison double, lequel des deux atomes directement attachés est prioritaire d'après son numéro atomique (priorité au numéro atomique le plus grand, selon le système de Cahn, Ingold et Prelog).

Atomes prioritaires de part et d'autre de la liaison double : ***E***

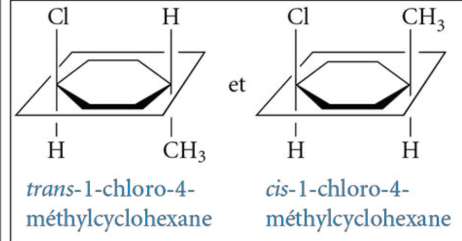
Atomes prioritaires du même côté de la liaison double : ***Z***

Notation *cis-trans* (isomères géométriques)

Dans le cas d'isomères géométriques, la notation *cis-trans* peut être utilisée si deux substituants sont positionnés sur chacun des carbones d'une liaison double C═C d'un alcène ou sur deux carbones différents dans un cycle. Lorsque les deux substituants sont situés du même côté du plan de référence, l'isomère géométrique ***cis*** est obtenu. Inversement, si les deux substituants identiques s'orientent de part et d'autre du plan de référence, la configuration est dite ***trans***.



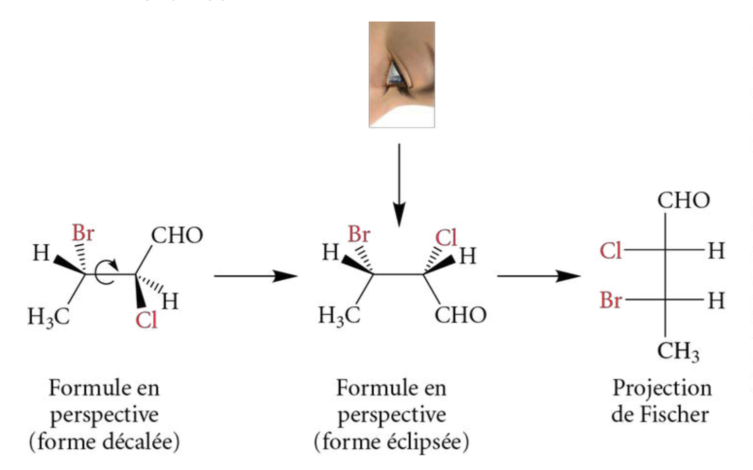
trans-1,2-dichloroéthène　*cis*-1,2-dichloroéthène



trans-1-chloro-4-méthylcyclohexane　*cis*-1-chloro-4-méthylcyclohexane

Modes de représentation

Chaînes



Dans une **projection de Fischer,** la chaîne principale de la molécule est placée à la verticale, avec l'atome de carbone le plus oxydé en haut de celle-ci.

Dans cette projection, la ligne horizontale relie le centre stéréogénique aux groupes qui se projettent hors du plan de la feuille, vers l'avant, alors que la ligne verticale lie les groupes qui s'enfoncent sous le plan de la feuille, vers l'arrière.

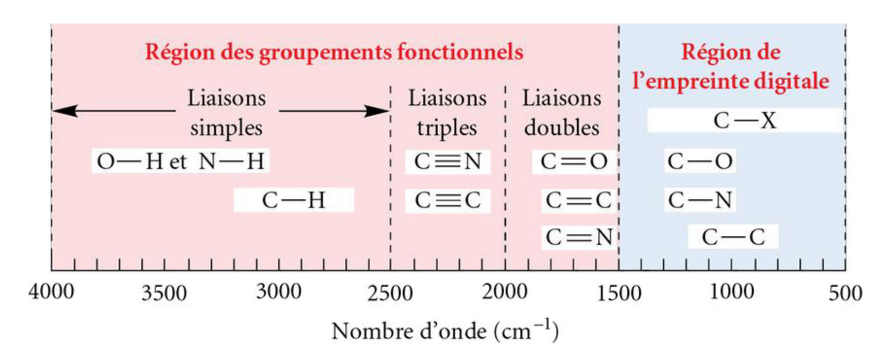
Cycles à 6 chaînons

Forme chaise avec substituants équatoriaux (favorisée)

Forme chaise avec substituants axiaux (défavorisée)

Bandes d'absorption en spectroscopie infrarouge

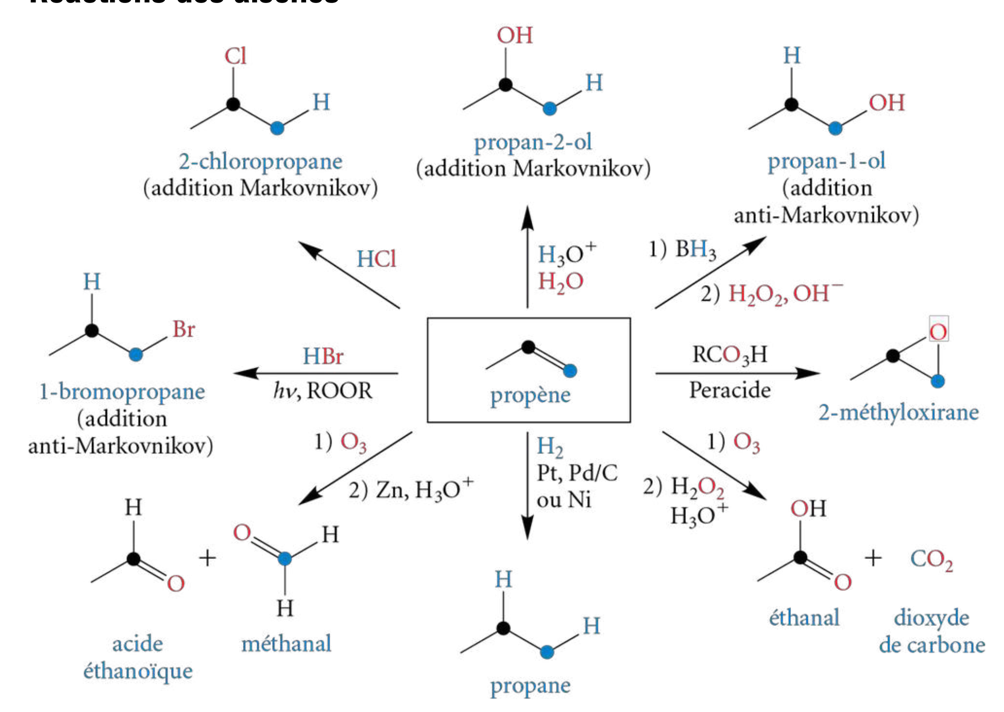
Localisation de quelques bandes d'absorption pour des liaisons typiques de différents groupements fonctionnels



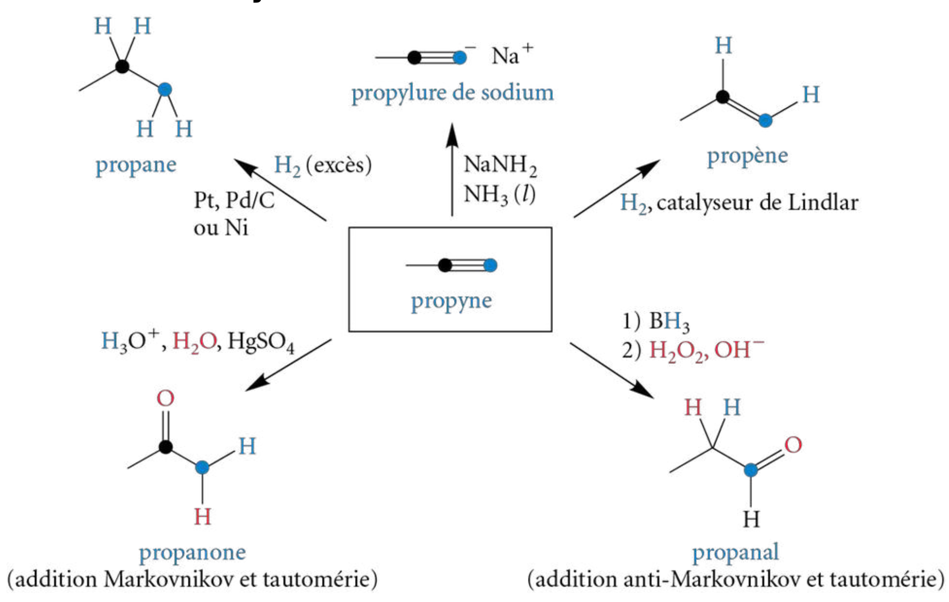
Nombres d'onde de vibration des différentes liaisons chimiques de groupements fonctionnels spécifiques

Structure générale	Groupement fonctionnel	Types de liaisons	Nombres d'onde (cm^{-1})	Intensité
Portion de la molécule dépourvue de groupement fonctionnel	**Alcane**	C—H	2960-2850	Forte
Groupements fonctionnels renfermant des liaisons multiples entre deux carbones	**Alcène**	═C—H C═C	3140-3020 1680-1620	Variable Variable
	Alcyne	≡C—H C≡C	3300-3260 2260-2100	Variable Faible
	Composé aromatique	═C—H C═C	3100-3000 ≈1600 et ≈1450	Variable Variable
Groupements fonctionnels halogénés	**Composé halogéné**	C—F C—Cl C—Br C—I	1400-1000 800-650 650-500 550-450	Forte Forte Forte Forte
Groupements fonctionnels oxygénés	**Acide carboxylique**	O—H C═O	3300-2500 1725-1700	Forte et large Forte
	Alcool	O—H (sans pont H) O—H (avec ponts H) C—O	3650-3590 3550-3200 1300-1000	Variable Forte et large Forte
	Aldéhyde	C—H C═O	≈2900 et ≈2700 1740-1720	Moyenne Forte
	Cétone	C═O	1725-1705	Forte
	Ester	C═O C—O	1750-1735 1300-1000	Forte Forte
	Éther	C—O	1300-1000	Forte
Groupements fonctionnels azotés	**Amine**	N—H C—N	3500-3300 1220-1020	Moyenne Faible
	Nitrile	C≡N	2260-2220	Variable
Groupements fonctionnels azotés et oxygénés	**Amide**	N—H C═O	3500-3350 1690-1650	Moyenne Forte
	Nitro	NO_2	1560-1515	Forte
Groupement fonctionnel sulfuré	**Thiol**	S—H	2600-2550	Faible

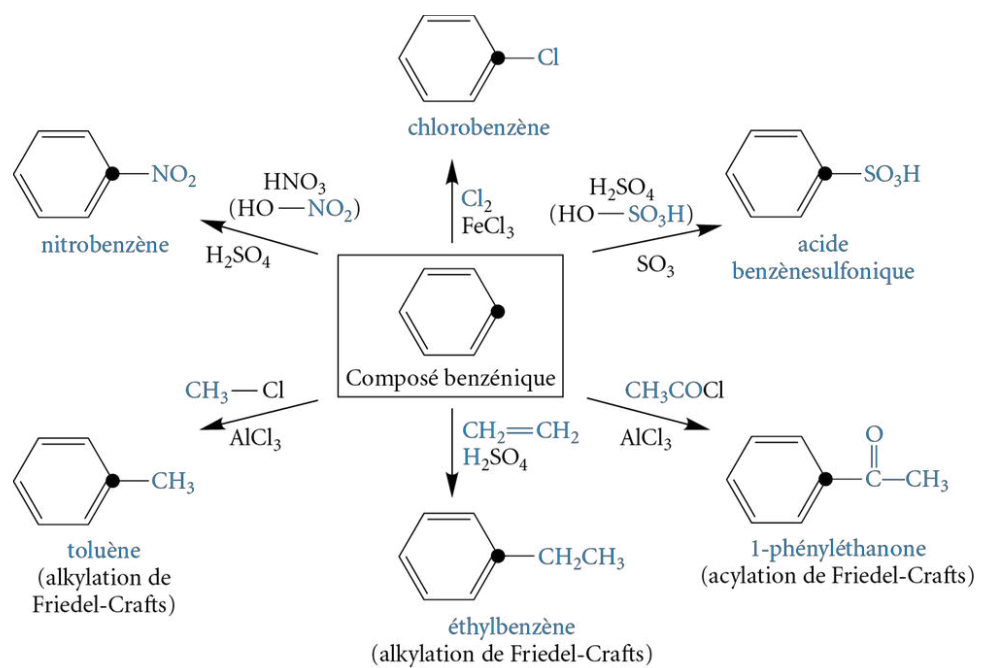
Réactions des alcènes



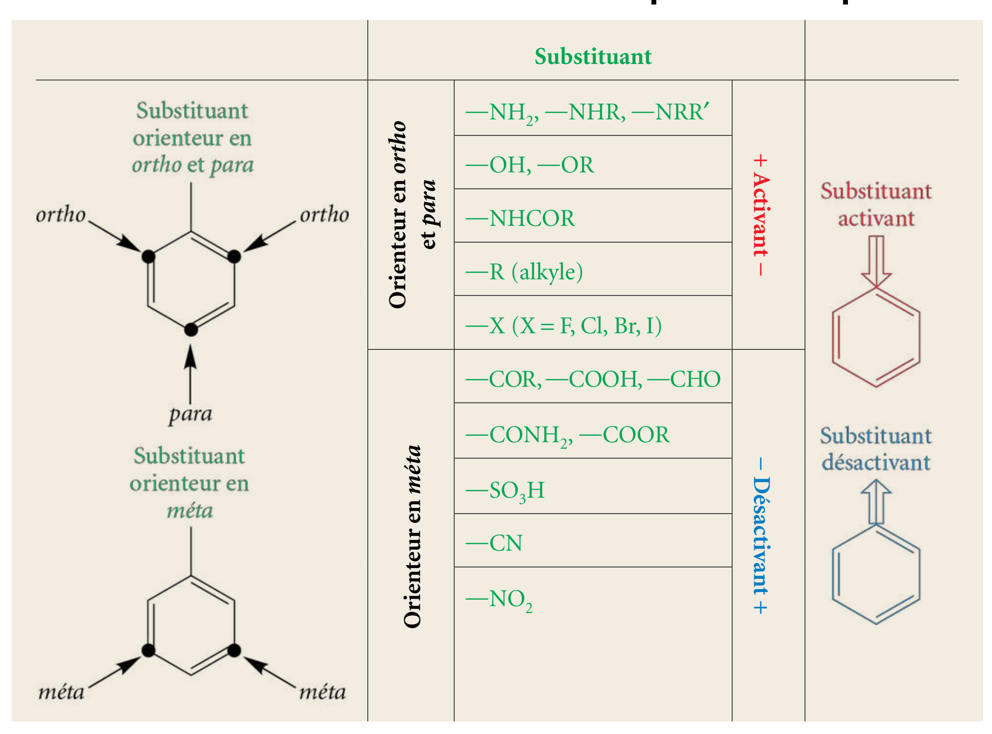
Réactions des alcynes



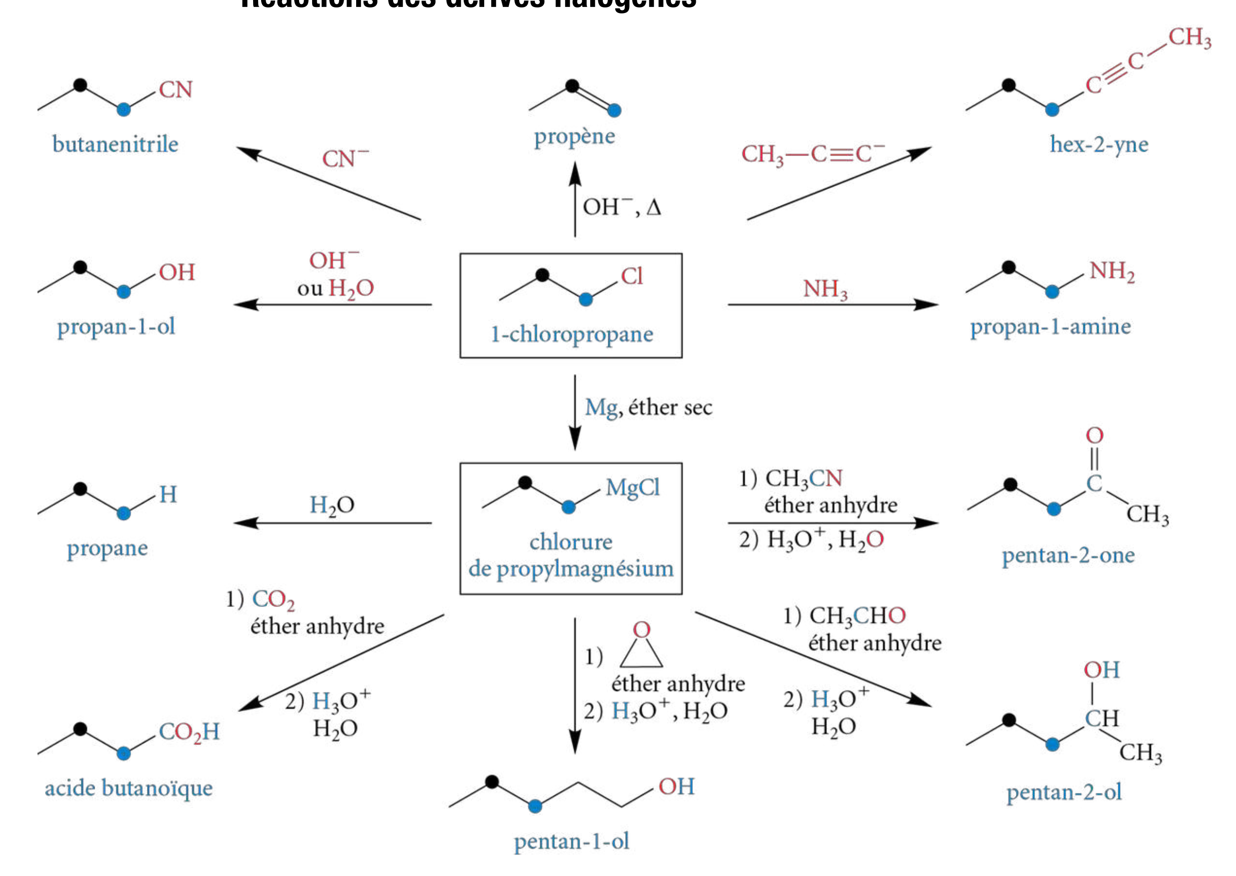
Réactions des composés aromatiques



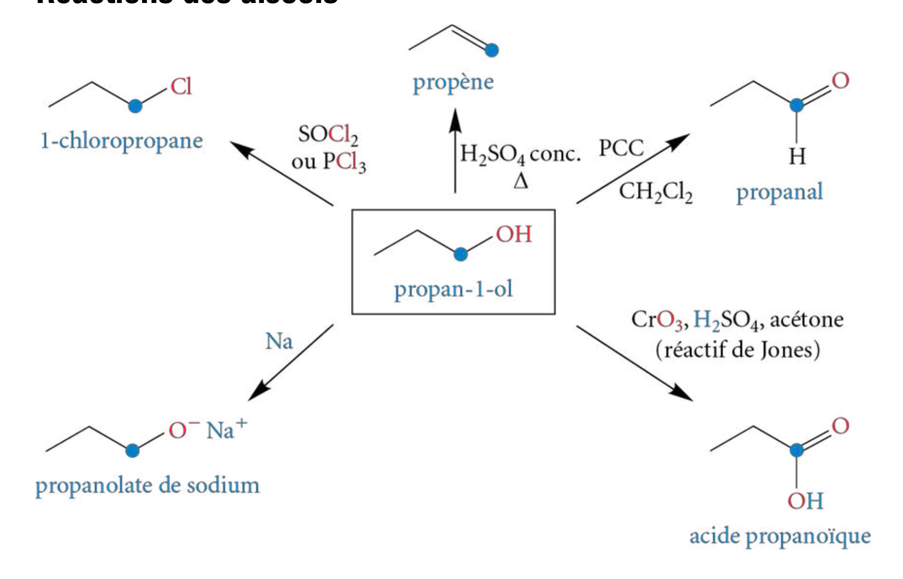
Effets d'orientation et d'activation sur un composé benzénique



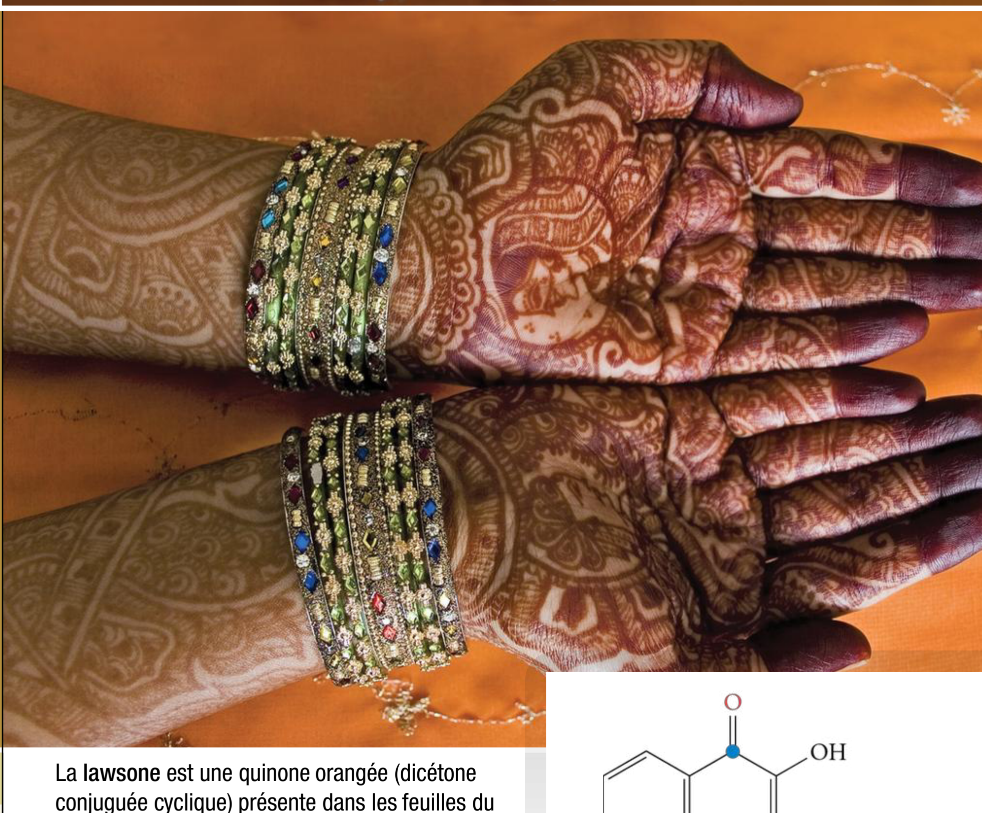
Réactions des dérivés halogénés



Réactions des alcools



1 Aldéhydes et cétones



La **lawsone** est une quinone orangée (dicétone conjuguée cyclique) présente dans les feuilles du henné utilisées depuis 5000 ans pour créer des tatouages non permanents.

O
OH
O
lawsone

Éléments de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines, glucides.
- Appliquer les règles de la nomenclature à des composés organiques simples.
- Concevoir théoriquement des méthodes de synthèse de composés organiques simples à partir de produits donnés.

cheneliere.ca/chimieorganique 

› Mots clés

Être attiré par l'odeur réconfortante d'une brioche à la cannelle (**cinnamaldéhyde**), envoûté par les effluves d'un parfum musqué (**muscone**), stimulé par les hormones sexuelles (**estrone**, **testostérone**) ou tout simplement fasciné par la possibilité de lire les mots sur cette page (***trans*-rétinal**) amène au même constat : les aldéhydes et les cétones font partie intégrante de la vie quotidienne. Les sections qui suivent permettront de découvrir les caractéristiques de ces deux groupements fonctionnels polyvalents dont la réactivité permettra d'expliquer, entre autres, le comportement des glucides, une classe de composés importants dans les réactions biochimiques.

O
CH_3
muscone

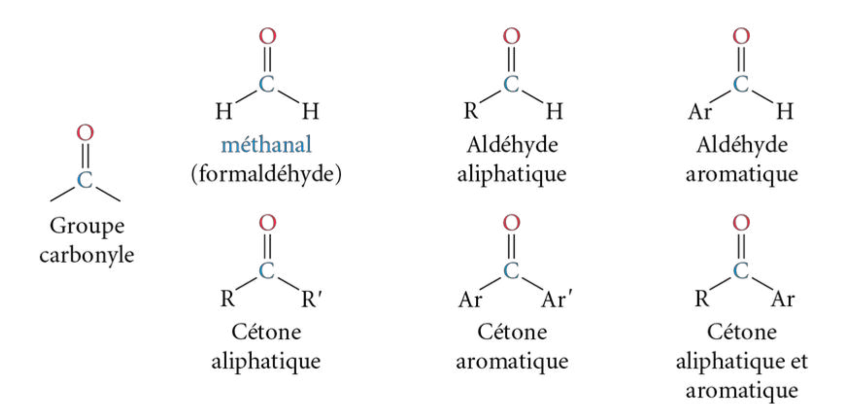
O
H
cinnamaldéhyde

1.1 Nature des groupements fonctionnels des aldéhydes et des cétones

Le groupe carbonyle (C═O) est un groupement fonctionnel très important en chimie organique. En effet, il est présent dans de nombreuses molécules naturelles, entre autres dans des molécules d'intérêt biologique (glucides, protéines, ADN). De plus, en raison de sa réactivité particulièrement intéressante et variée, le groupe carbonyle est très souvent une fonction clé dans de nombreuses biosynthèses et synthèses industrielles. Les composés comportant un groupe carbonyle sont classés en deux grandes catégories en fonction de leur réactivité : les aldéhydes et les cétones (étudiés dans ce chapitre), ainsi que les acides carboxyliques et leurs dérivés (étudiés dans le chapitre 3).

Les **aldéhydes** ont au moins un atome d'hydrogène lié au groupe carbonyle. Ce dernier peut ensuite être lié à un autre atome d'hydrogène pour former le méthanal (formaldéhyde), l'aldéhyde le plus simple, ou à un atome de carbone faisant partie d'un groupe aliphatique ou d'un groupe aromatique (*voir la figure 1.1*). Les **cétones** ont leur groupe carbonyle lié à deux atomes de carbone faisant chacun partie d'un groupe aliphatique ou aromatique. Ces groupes peuvent être identiques ou différents.

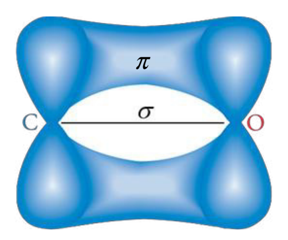
Figure 1.1
Structures générales des aldéhydes et des cétones



Le groupe carbonyle est constitué d'une liaison double (un lien σ et un lien π) entre un atome de carbone et un atome d'oxygène, tous deux hybridés sp^2 (*voir la figure 1.2*). L'atome de carbone forme généralement deux autres liens σ. L'arrangement des atomes autour du carbone carbonylique est triangulaire plane, et les liaisons sont séparées par des angles d'environ 120°. L'oxygène étant l'atome le plus électronégatif du groupe carbonyle, les électrons de la liaison double sont attirés vers lui ; ainsi, une charge partielle négative (δ^-) se trouve sur l'oxygène, et une charge partielle positive (δ^+) est présente sur le carbone (*voir la figure 1.3*). Cette polarisation est également bien illustrée par les formes limites de résonance et la carte de potentiel électrostatique dans laquelle l'oxygène comporte une plus grande densité électronique (en rouge), et le carbone carbonylique, une plus faible densité électronique (en bleu).

La polarité du groupe carbonyle permet non seulement d'expliquer les propriétés physiques des aldéhydes et des cétones (*voir la section 1.3, p. 5*), mais également leur réactivité (*voir la section 1.6.2, p. 14*).

Figure 1.2
Liaison C═O composée d'un lien σ et d'un lien π



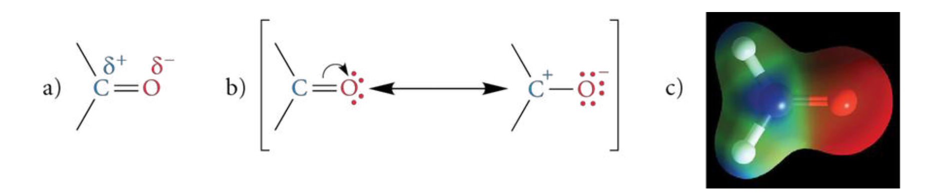
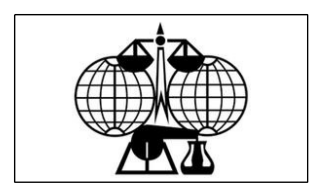


Figure 1.3
Illustrations de la polarisation du lien C=O – a) Charges partielles ; b) Formes limites de résonance ; c) Carte de potentiel électrostatique pour le méthanal montrant, en rouge, les zones riches en électrons et, en bleu, les zones pauvres en électrons

1.2 Nomenclature des aldéhydes et des cétones



Logo de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA), fondée en 1919

La fonction aldéhyde est prioritaire devant la fonction cétone, et cette dernière est prioritaire devant la fonction alcool, la fonction amine et les liaisons multiples (*voir le résumé de la nomenclature en deuxième de couverture*). Pour les aldéhydes, le « e » terminal des suffixes « -ane » (alcane), « -ène » (qui devient « -én », alcène) et « -yne » (alcyne) est remplacé par la terminaison « -al ». Les aldéhydes les plus simples comportant un, deux, trois et quatre atomes de carbone se nomment respectivement méthanal, éthanal, propanal et butanal (*voir la figure 1.4*). Les noms triviaux, indiqués en noir sous les noms systématiques en bleu (UICPA), sont couramment utilisés.

Figure 1.4
Nomenclature systématique et nomenclature triviale des aldéhydes simples

H—C(=O)—H : méthanal (formaldéhyde)
CH_3—C(=O)—H : éthanal (acétaldéhyde)
CH_3CH_2—C(=O)—H : propanal (propionaldéhyde)
$CH_3CH_2CH_2$—C(=O)—H : butanal (*n*-butyraldéhyde)

La fonction aldéhyde se situe toujours à une extrémité de la chaîne et porte automatiquement l'indice de position 1 qui n'est pas indiqué dans le nom. Dans le cas où deux fonctions prioritaires aldéhydes sont présentes, le suffixe devient « -dial », et la lettre « e » de la chaîne principale est alors préservée pour des raisons d'euphonie. Les deux fonctions aldéhydes se trouvent obligatoirement sur la chaîne principale (*voir la figure 1.5*). Les substituants non prioritaires sont traités comme de simples ramifications et sont nommés avec le préfixe correspondant. Par exemple, le préfixe « hydroxy- » est utilisé pour la fonction alcool (—OH).

Figure 1.5
Nomenclature des aldéhydes substitués et polyfonctionnels

3-hydroxyhex-5-énal
propanedial
(*Z*)-2-propylpent-2-ènedial

Pour les molécules portant plus de deux fonctions aldéhydes ou pour les aldéhydes cycliques, le suffixe « -carbaldéhyde » est employé. Dans ces cas, les groupes carbonyles sont considérés comme des substituants : ils n'appartiennent pas à la chaîne principale (*voir la figure 1.6*). Lorsque la fonction carbonyle est rattachée à un cycle benzénique, il est plus courant d'utiliser le nom trivial « benzaldéhyde », accepté par l'UICPA, au lieu du nom systématique « benzènecarbaldéhyde ».

Figure 1.6
Nomenclature des molécules portant plus de deux fonctions aldéhydes et des aldéhydes cycliques

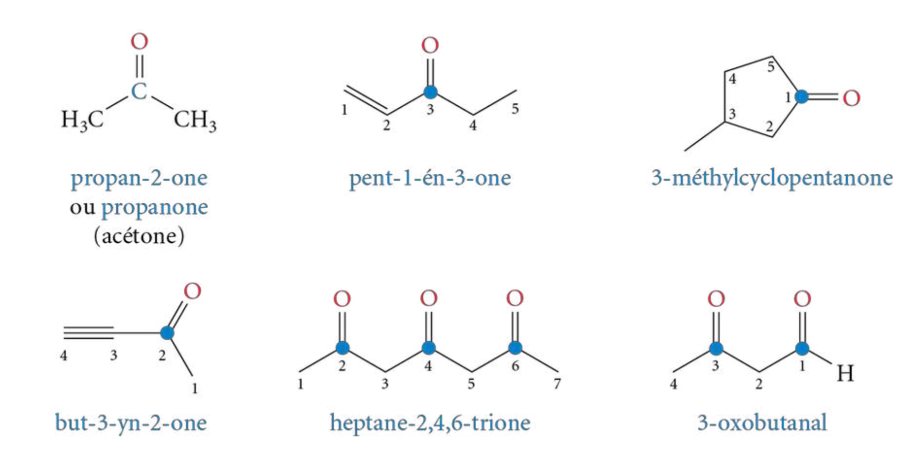
hexane-1,3,6-tricarbaldéhyde
cyclopentanecarbaldéhyde (CHO)
benzènecarbaldéhyde (benzaldéhyde)



Le benzaldéhyde a une odeur d'amande amère.

La nomenclature des cétones est similaire à celle des aldéhydes. Une cétone ne termine jamais une chaîne principale, c'est une fonction interne. Ainsi, si la fonction cétone est prioritaire, le plus petit indice de position possible est attribué au carbone carbonylé, et le « e » terminal des suffixes « -ane », « -ène » (qui devient « -én ») et « -yne » est remplacé par la terminaison « -one ». Lorsque plus d'une fonction cétone est présente, les préfixes multiplicatifs (« di- », « tri- », etc.) sont employés, et la lettre « e » de la chaîne principale est préservée. Dans le cas où la fonction cétone n'est pas prioritaire, le préfixe « -oxo » est utilisé pour le groupe carbonyle (*voir la figure 1.7*). L'acétone, nom trivial accepté par l'UICPA, est la plus simple des cétones.

Figure 1.7
Nomenclature des cétones



L'acétone est couramment utilisée comme solvant dans l'industrie et les laboratoires, ainsi que comme dissolvant pour vernis à ongles.

Exemple 1.1

Donnez le nom systématique des molécules suivantes selon les règles de l'UICPA.

a)

b)

Solution

a)

2-méthylcyclohex-3-én-1-one

- Fonctions : alcène, cétone (prioritaire).
- Chaîne principale : cycle à 6 C, donc cyclohexène.
- Ramification : méthyle.
- Numérotation de la chaîne principale : plus petit numéro au carbone de la fonction prioritaire (cétone), puis à l'alcène.

b)

3-éthyl-5-méthyl-7-oxooctanal

- Fonctions : aldéhyde (prioritaire), cétone.
- Chaîne principale : 8 C, donc octanal.
- Ramifications : éthyle, méthyle, oxo (cétone considérée comme ramification).
- Numérotation de la chaîne principale : de droite à gauche ; plus petit numéro au carbone de la fonction prioritaire.

Exercice 1.1 Nommez les molécules suivantes selon les règles de l'UICPA.

a)

b)

c)

d)

Exercice 1.2 Dessinez la structure des molécules suivantes.

a) (2*Z*,4*E*)-nona-2,4-diénal
b) hex-3-yne-2,5-dione
c) 3-isopropyl-4-méthylpent-2-énal
d) 2-hydroxyhexane-1,3,6-tricarbaldéhyde

1.3 Propriétés physiques des aldéhydes et des cétones

Les propriétés physiques des aldéhydes et des cétones sont très semblables. Elles s'expliquent principalement par la polarité du groupement carbonyle (*voir la figure 1.3, p. 3*). En effet, la présence d'un groupe polaire dans les aldéhydes et les cétones entraîne, à l'état solide ou liquide, des liaisons intermoléculaires plus fortes (interactions dipôle-dipôle et forces de dispersion de London), donc des points d'ébullition plus élevés comparativement à des hydrocarbures de masse molaire similaire (forces de dispersion de London seulement). Cependant, en raison de l'absence de ponts hydrogène entre les molécules d'aldéhydes ou de cétones, ces dernières possèdent des points d'ébullition plus faibles que les alcools correspondants (*voir la figure 1.8*).

Figure 1.8
Points d'ébullition de composés de masse molaire similaire

butane	propanal	propanone	propan-1-ol
p. éb.: −0,5 °C	p. éb.: 49 °C	p. éb.: 56 °C	p. éb.: 97 °C

REMARQUE
Les ponts hydrogène sont des liaisons intermoléculaires qui se forment uniquement entre un atome d'oxygène, d'azote ou de fluor (les atomes les plus électronégatifs du tableau périodique) et un atome d'hydrogène lié par une liaison covalente à un autre atome d'oxygène, d'azote ou de fluor.

Les molécules d'aldéhydes et de cétones ne peuvent former de ponts hydrogène entre elles, mais elles peuvent en former avec des molécules d'eau en raison de la polarité du groupe carbonyle (*voir la figure 1.9, page suivante*). Ainsi, un aldéhyde ou une cétone aura une hydrosolubilité comparable à celle d'un alcool de masse molaire similaire et beaucoup plus importante que l'hydrocarbure correspondant. Les plus petits aldéhydes et cétones sont même solubles en toute proportion dans l'eau. Cependant, la solubilité dans l'eau diminue rapidement avec l'allongement de la chaîne de carbones, puisque cette dernière comporte un caractère hydrophobe.

Figure 1.9
Pont hydrogène entre un groupe carbonyle et une molécule d'eau

Exercice 1.3 Parmi les deux composés suivants :

éthoxyéthane
74,12 g/mol

butan-2-one
72,11 g/mol

a) lequel possède le plus haut point d'ébullition ?

b) lequel est le plus hydrosoluble ?

Qu'ils soient naturels ou synthétiques, les aldéhydes et les cétones dégagent souvent une odeur agréable. Pour cette raison, ils sont largement employés en parfumerie ainsi que dans la fabrication de produits ménagers et d'arômes artificiels (*voir la figure 1.10 et la rubrique « Chroniques d'une molécule – Les parfums, une question de notes… »*).

Figure 1.10
Quelques aldéhydes et cétones naturels

frambinone
(de la framboise)

cinnamaldéhyde
(de la cannelle)

heptan-2-one
(du clou de girofle)

S-carvone
(des graines de carvi)



La framboise, source de frambinone



La cannelle, source de cinnamaldéhyde

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Enfin, comme il a déjà été mentionné (*voir* Chimie organique 1, *section 5.4.1, p. 234*), la présence du groupe carbonyle C═O de la fonction aldéhyde ou cétone entraîne l'apparition, en spectroscopie infrarouge, de bandes d'absorption caractéristiques intenses dans la région 1750-1700 cm^{-1}. De plus, il est possible de distinguer les aldéhydes des cétones par la présence d'une bande d'absorption supplémentaire (sous forme de doublet) dans la région 2900-2700 cm^{-1} en raison du lien C—H du groupement CHO de l'aldéhyde.

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Les parfums, une question de notes…

« C'est sur les chimistes qu'il faudra compter pour trouver des corps nouveaux grâce auxquels pourraient éclore des notes originales. Oui, pour le parfum, l'avenir est surtout entre les mains de la chimie. »

Ernest Beaux,
parfumeur,
créateur de CHANEL N° 5

Près de 4000 ans av. J.-C., les parfums faisaient déjà partie intégrante de la vie des Égyptiens, en particulier dans les rites religieux et funéraires. Ils utilisaient les substances odorantes sous différentes formes telles que des huiles parfumées, des onguents ou de l'encens. Au fil des siècles, plusieurs procédés ont été développés afin de recueillir les matières premières, notamment l'expression (extraction du zeste des agrumes) et l'enfleurage (extraction des substances odorantes dans un corps gras). C'est surtout à la fin du Moyen Âge que des techniques plus sophistiquées ont permis une véritable première révolution ; en effet, c'est à cette époque que la technique de la distillation a été améliorée. La combinaison de l'alambic et du vase florentin a permis de distiller des huiles essentielles et de les séparer facilement de l'eau parfumée recueillie en même temps au moment de la distillation. L'amélioration de la technique de distillation a également permis d'obtenir de l'éthanol purifié utilisé pour l'extraction des substances odorantes des fleurs et des plantes ; ces substances ont ensuite servi à la fabrication de médicaments, d'eaux-de-vie et de parfums. La seconde révolution a eu lieu vers la fin du XIXe siècle : les développements de la synthèse organique ainsi que des techniques de caractérisation ont permis non seulement de synthétiser des molécules odorantes identiques à celles isolées naturellement, souvent à moindre coût, mais aussi d'en créer de nouvelles, ouvrant des possibilités infinies pour les parfumeurs. C'est en 1921 que fut créé le célèbre CHANEL N° 5, le premier parfum élaboré à partir de molécules synthétisées en laboratoire, entre autres des aldéhydes, d'où son odeur dite « aldéhydée ».

Pourquoi les molécules sont-elles odorantes ? Pour pouvoir sentir, il faut que des molécules atteignent les récepteurs olfactifs situés dans le nez. Un message transmis au cerveau permet d'identifier les odeurs et, souvent, de les associer à des souvenirs. Mais pour se rendre à la muqueuse olfactive du nez, les molécules doivent être volatiles. La masse molaire ainsi que la polarité sont des facteurs qui influencent grandement la volatilité. Un très grand nombre de composés plus



L'alambic et le vase florentin étaient utilisés pour la distillation des matières premières (fleurs, plantes, écorces, etc.).

ou moins volatils composent un parfum. Pour s'y retrouver, les molécules sont classées non seulement par catégories d'odeurs (florale, boisée, ambrée, musquée, zestée, anisée, orientale, etc.), mais aussi par types de notes : les notes de tête, de cœur et de fond. Dès l'application d'un parfum, les substances les plus volatiles parviennent à la muqueuse olfactive du nez. Elles constituent les notes de tête. Cette catégorie comprend les odeurs naturelles telles que la lavande, le citron ou le romarin, mais aussi les composés de synthèse, notamment plusieurs aldéhydes aliphatiques.

Exemples de notes de tête

H
O

géranial
(du citron)

O
H

2-méthylundécanal
(aldéhyde aliphatique de synthèse présent dans CHANEL N° 5)

Les notes de cœur sont celles qui se développent dans les heures qui suivent et elles sont surtout florales (rose, lilas, jasmin, violette, etc.). Entre autres, l'α-ionone, une cétone d'odeur florale et boisée présente dans l'essence de

violette, a été synthétisée pour la première fois en 1893. Elle a été incorporée, à faible coût, dans de nombreux parfums, remplaçant avec succès l'huile essentielle naturelle de violette, une des huiles les plus coûteuses. Elle est encore aujourd'hui largement utilisée. Par ailleurs, plusieurs molécules sont responsables de l'odeur de jasmin, principalement la jasmone et la méthyl-jasmone. En préparant ces composés en laboratoire, les chimistes se sont aperçus que des dérivés synthétiques de la cyclopentanone, telle la jasmatone, sont plus simples et moins coûteux à générer, et dégagent également l'odeur de jasmin.

Exemples de notes de cœur

α-ionone
(de la violette)

β-damascone
(de la rose)

jasmone
(odeur naturelle de jasmin)

jasmatone
(odeur synthétique de jasmin)

Finalement, les notes de fond constituent la base du parfum. Elles permettent également de fixer les odeurs en les rendant plus durables. Les odeurs de patchouli et de vanille, plusieurs odeurs d'origine animale comme la muscone (sécrétée par le chevrotin, *voir la structure, p. 1*), la civettone (sécrétée par la civette) et l'ambre gris (sécrété par le cachalot), ainsi que plusieurs odeurs d'origine synthétique comme les muscs de synthèse ou encore l'héliotropine à l'odeur vanillée se trouvent dans ce groupe. Plusieurs de ces odeurs prises individuellement sont plutôt désagréables, mais si elles sont utilisées avec parcimonie, elles complètent avantageusement un parfum.

Exemples de notes de fond

vanilline
(des gousses de vanille)

héliotropine
(aldéhyde aromatique de synthèse à l'odeur vanillée)

civettone
(de la civette)

musc cétone
(cétone aromatique de synthèse à l'odeur musquée)

En plus des aldéhydes et des cétones mis en évidence dans cette rubrique, plusieurs autres catégories de composés comme les alcools, les esters et les terpènes entrent dans la fabrication d'un parfum. Ces molécules odorantes sont généralement diluées dans l'alcool pour constituer un parfum. C'est l'équilibre de toutes ces notes qui confère l'odeur enivrante d'un parfum. C'est le rôle du maître-parfumeur, aussi appelé « nez », de les assembler et de les harmoniser.



L'orgue à parfum, un ensemble de flacons contenant des essences et des produits de synthèse, est utilisé par le parfumeur pour créer ses parfums.

1.4 Préparation des aldéhydes et des cétones

1.4.1 Oxydation des alcools

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Les aldéhydes et les cétones peuvent être synthétisés très simplement par oxydation d'alcools. Pour obtenir un aldéhyde, un alcool primaire doit être utilisé (*voir la figure 1.11 et* Chimie organique 1, *section 10.4.4, p. 460*). Les conditions réactionnelles doivent demeurer douces, car dans le cas contraire, l'alcool primaire s'oxyde directement en acide carboxylique (*voir la section 1.5, p. 11*). Les oxydants doux généralement utilisés sont le chlorochromate de pyridinium (PCC) ou le réactif de **Swern** (nommé ainsi en l'honneur du chimiste américain **Daniel Swern** [1916-1982]). Ce réactif est formé à partir du diméthylsulfoxyde (DMSO) et du chlorure d'oxalyle. Pour générer une cétone, le substrat de départ doit être un alcool secondaire. Il est possible d'utiliser des oxydants doux comme le PCC ou le réactif de Swern, ou encore des oxydants forts comme le $KMnO_4$ ou le réactif de **Jones** (nommé ainsi en l'honneur du chimiste anglais **Ewart Ray Herbert Jones** [1911-2002]). Ce réactif est formé à partir du CrO_3 en présence de H_2SO_4.

$H_3C-S(=O)-CH_3$
diméthylsulfoxyde (DMSO)

$Cl-C(=O)-C(=O)-Cl$
chlorure d'oxalyle

Figure 1.11
Préparation d'aldéhydes et de cétones par oxydation d'alcools primaires et secondaires

Alcool primaire → Aldéhyde
DMSO, chlorure d'oxalyle, Et_3N
CH_2Cl_2, −60 °C (oxydation de Swern)
ou PCC, CH_2Cl_2

Alcool secondaire → Cétone
PCC, CH_2Cl_2
ou $KMnO_4$, H_3O^+, H_2O, Δ
ou CrO_3, H_2SO_4, acétone (réactif de Jones)

REMARQUE
Dans toutes les réactions de ce manuel, un milieu aqueux acide sera représenté par H_3O^+, H_2O, et un milieu aqueux basique par OH^-, H_2O.

Exemple 1.2

Écrivez l'équation de l'oxydation d'un diol qui donnerait le 2-oxopropanal.

Solution

Le produit désiré comporte une fonction aldéhyde et une fonction cétone. Or, les aldéhydes peuvent être préparés par une oxydation d'alcools primaires (RCH_2OH) en présence de chlorochromate de pyridinium. Ce réactif permet également de transformer un alcool secondaire en cétone. L'équation est donc :

PCC, CH_2Cl_2 → 2-oxopropanal

Exercice 1.4 Dessinez le produit obtenu lorsque les réactifs suivants réagissent ensemble.

a) 2-méthylhexane-2,5-diol avec le permanganate de potassium à chaud
b) (*E*)-but-2-én-1-ol avec le réactif de Swern

1.4.2 Oxydation forte et ozonolyse (réductrice et oxydante) des alcènes

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Il est également possible d'obtenir les aldéhydes et les cétones par oxydation des alcènes. Les aldéhydes ne peuvent toutefois être synthétisés que par ozonolyse réductrice des alcènes. En effet, l'oxydation forte avec le $KMnO_4$ concentré en milieu acide ou l'ozonolyse oxydante des alcènes mène à la formation de cétones et d'acides carboxyliques (les aldéhydes ne sont pas conservés dans ces conditions) (*voir la figure 1.12 et* Chimie organique 1, *section 7.3.3.2, p. 317*).

Figure 1.12
Préparation d'aldéhydes et de cétones par oxydation des alcènes

1.4.3 Acylation de Friedel-Crafts sur un cycle aromatique

VOIR AIDE-MÉMOIRE

L'acylation de Friedel-Crafts fait réagir un cycle aromatique et un chlorure d'acyle en présence d'un catalyseur (acide de Lewis) ; elle permet de générer des cétones aromatiques (*voir la figure 1.13*).

Figure 1.13
Préparation de cétones aromatiques par acylation de Friedel-Crafts sur le benzène

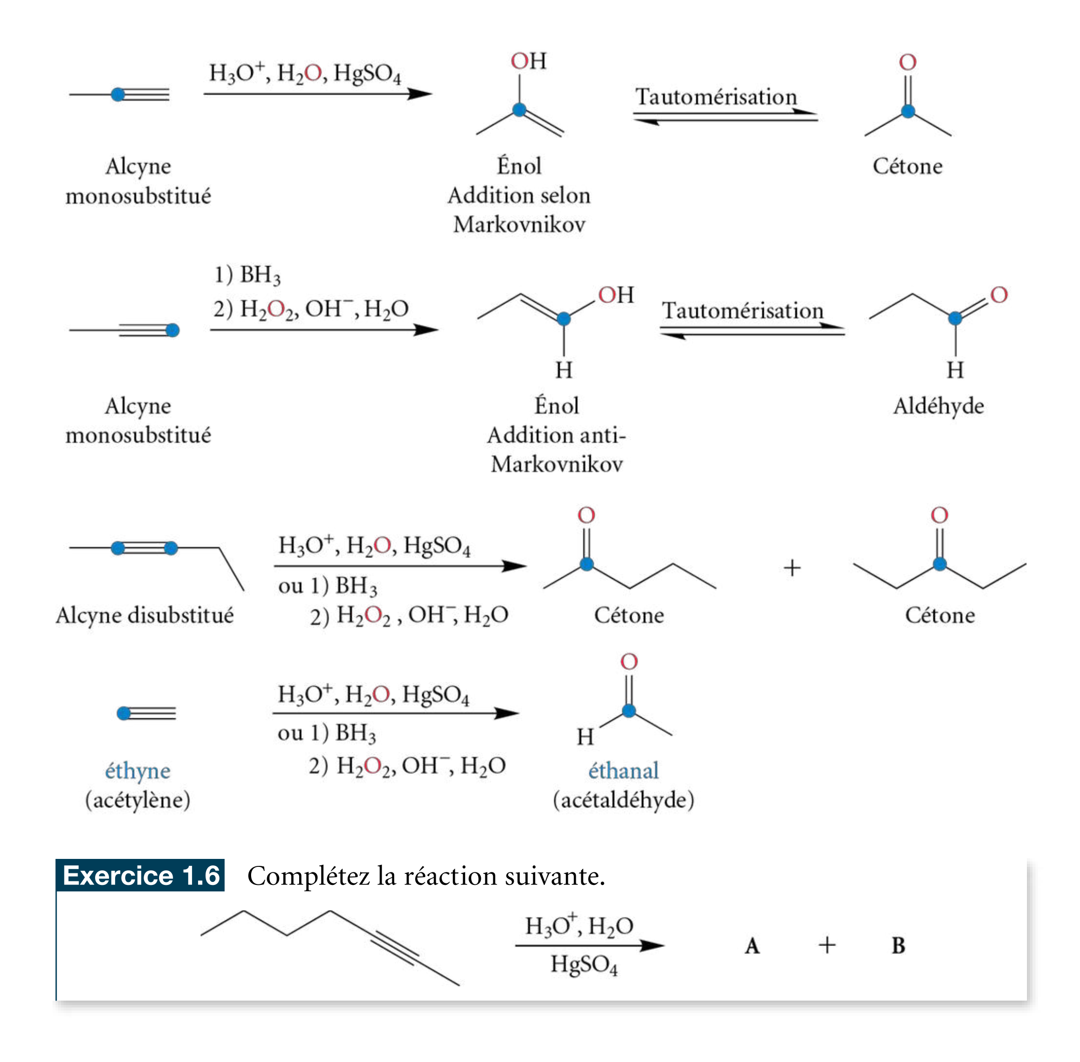
Exercice 1.5 Complétez la réaction suivante.

1.4.4 Hydratation et hydroboration des alcynes

VOIR AIDE-MÉMOIRE

L'hydratation d'alcynes, catalysée par un acide et des ions mercuriques (sulfate de mercure (II)), conduit dans un premier temps à la création d'un énol (une fonction alcool sur un carbone d'une liaison double) par un mécanisme d'addition électrophile selon Markovnikov. Par la suite, un réarrangement, appelé « tautomérisation » (*voir la section 1.7.2, p. 34*), génère une cétone. L'hydroboration, quant à elle, passe par une addition anti-Markovnikov. Elle permet la formation d'aldéhydes à partir d'alcynes terminaux et de cétones à partir d'alcynes disubstitués (*voir la figure 1.14*). L'hydratation et l'hydroboration de l'éthyne (acétylène) conduisent à la formation de l'éthanal (acétaldéhyde), un aldéhyde.

Figure 1.14
Préparation d'aldéhydes et de cétones par hydratation et hydroboration des alcynes



1.5 Oxydation des aldéhydes

L'oxydation douce d'un alcool primaire forme un aldéhyde, alors que l'oxydation d'un alcool secondaire donne une cétone (*voir la section 1.4.1, p. 9*). Il est également possible d'oxyder un aldéhyde en acide carboxylique en utilisant un oxydant fort. Cependant, puisque les cétones ne possèdent aucun hydrogène sur le carbone carbonylique, elles ne peuvent pas s'oxyder davantage (*voir la figure 1.15*).

Figure 1.15
Oxydation des alcools primaires, des alcools secondaires et des aldéhydes

$$R-CH(OH)-H \xrightarrow{[O]} R-C(=O)-H \xrightarrow{[O]} R-C(=O)-OH$$

Alcool primaire — Aldéhyde — Acide carboxylique

$$R-CH(OH)-R' \xrightarrow{[O]} R-C(=O)-R' \quad \not\xrightarrow{[O]}$$

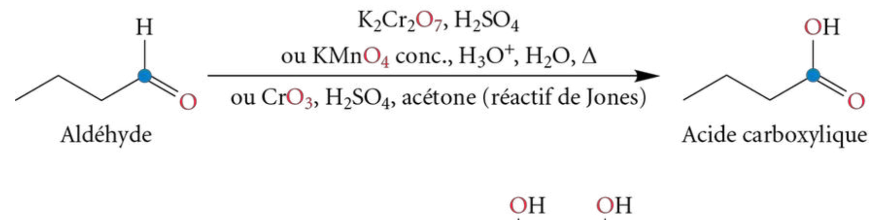
Alcool secondaire — Cétone

REMARQUE

En utilisant des conditions réactionnelles très vigoureuses, il est possible d'oxyder une cétone en acide carboxylique, mais pas sans briser une des liaisons carbone-carbone reliées au groupe carbonyle, modifiant ainsi le squelette carboné.

Les agents oxydants les plus couramment employés pour oxyder les aldéhydes en acides carboxyliques sont le $KMnO_4$, le $K_2Cr_2O_7$ et le CrO_3. Cependant, ils transformeront également les fonctions sensibles à l'oxydation, tels les alcènes. Il est possible d'oxyder sélectivement les aldéhydes en acides carboxyliques en présence d'alcènes en utilisant un oxydant plus doux comme l'oxyde d'argent (*voir la figure 1.16, page suivante*).

Figure 1.16
Réactions d'oxydation des aldéhydes



H
O
Aldéhyde
$KMnO_4$ conc.
H_3O^+, H_2O, Δ
OH OH
O O
+ CO_2 + H_2O
Ag_2O
OH
O


Test au miroir d'argent de Tollens (figure 1.17 a)

En raison de la très grande différence de réactivité par rapport à l'oxydation des aldéhydes et des cétones, il est possible d'utiliser des tests chimiques simples permettant de déterminer s'il y a présence d'un aldéhyde (test positif). Les cétones, non réactives dans ces mêmes conditions, donneront un résultat négatif. Le **test de Tollens** (nommé ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Bernhard Christian Gottfried Tollens** [1841-1918] et aussi appelé « test du miroir d'argent ») fait réagir un complexe argent dans l'ammoniac aqueux avec un aldéhyde en milieu basique. L'aldéhyde est oxydé en ion carboxylate en raison du milieu réactionnel basique, tandis que les ions Ag^+ sont réduits en argent métallique[1], formant un miroir sur la surface intérieure du récipient utilisé pour la réaction (*voir la figure 1.17 a*). Cette réaction est aussi utilisée pour argenter le verre à l'aide du méthanal, un aldéhyde peu coûteux.

Dans le **test de Fehling** (nommé ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Hermann Christian von Fehling** [1812-1885]), l'ion cuivre (II) (solution bleue) oxyde aussi sélectivement les aldéhydes en milieu basique et se transforme en ion cuivre (I) présent sous forme d'un précipité rouge, le Cu_2O (*voir la figure 1.17 b*). Le test de Fehling offre l'avantage d'être moins coûteux que le test de Tollens.

Figure 1.17
Oxydation sélective de la fonction aldéhyde – a) Test de Tollens; b) Test de Fehling

a) $R{-}C({=}O){-}H$ (Aldéhyde) $\xrightarrow[\text{(solution incolore)}]{Ag(NH_3)_2^+,\ OH^-}$ $R{-}C({=}O){-}O^-$ (Ion carboxylate) + $Ag\ (s)$ (Miroir d'argent)

b) $R{-}C({=}O){-}H$ (Aldéhyde) $\xrightarrow[\text{(solution bleue)}]{Cu^{2+},\ OH^-}$ $R{-}C({=}O){-}O^-$ (Ion carboxylate) + $Cu_2O\ (s)$ (Précipité rouge)


Test de Fehling (figure 1.17 b)

Les aldéhydes s'oxydent si facilement que les solutions gardées en réserve contiennent généralement une certaine quantité de l'acide carboxylique correspondant. Cette contamination, attribuable à la présence d'oxygène dans l'air, est favorisée par la lumière. Pour cette raison, il est préférable de conserver les aldéhydes dans des bouteilles à l'abri de la lumière et sous une atmosphère d'azote (un gaz inerte).

1.6 Addition nucléophile

En raison de la polarisation du lien C═O (*voir la figure 1.3, p. 3*), la plupart des réactions des aldéhydes et des cétones impliquent une attaque nucléophile sur le carbone carbonylique portant une charge partielle positive (*voir la figure 1.18*). L'oxygène portant une charge négative partielle peut également réagir avec un électrophile (généralement un proton).

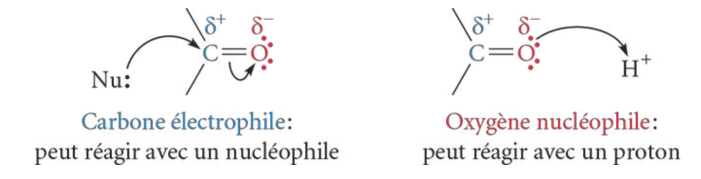


Figure 1.18
Réactivité d'un groupe carbonyle avec un nucléophile ou un électrophile

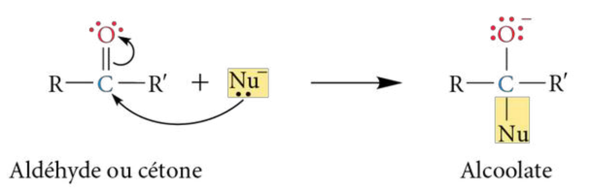
Les réactions d'**addition nucléophile** constituent la classe la plus importante de réactions des aldéhydes et des cétones. Le mécanisme de cette réaction peut se faire de manière irréversible avec un nucléophile fort, ou de manière réversible en présence d'un nucléophile faible et d'une catalyse acide.

1.6.1 Mécanisme général de l'addition nucléophile

Un nucléophile fort peut facilement attaquer le carbone carbonylique, non seulement parce que ce dernier est électrophile, mais aussi parce qu'il est facilement accessible en raison de sa géométrie trigonale plane. Durant l'attaque du nucléophile (Nu^-), une liaison Nu—C se forme, et le doublet d'électrons de la liaison π migre vers l'oxygène pour créer un alcoolate ($R—O^-$) ; l'hybridation du carbone, auparavant sp^2, devient alors sp^3. Cet alcoolate ayant des propriétés basiques se transforme facilement en alcool (R—OH) par réaction avec un acide faible (*voir la figure 1.19*).

Figure 1.19
Mécanisme général d'addition d'un nucléophile fort sur un aldéhyde ou une cétone en milieu basique

1) Attaque d'un nucléophile fort sur un groupe carbonyle



2) Neutralisation de l'alcoolate

R—C(O⁻)(Nu)—R′ + H—O⁺(H)—H ⟶ R—C(OH)(Nu)—R′ + :Ö—H(H)

Alcoolate Alcool

Les nucléophiles forts sont généralement des composés anioniques ou organométalliques (*voir le tableau 1.1*). La réaction d'addition est irréversible, puisqu'un nucléophile fort n'est pas un bon groupe partant.

Tableau 1.1 **Nucléophiles utilisés pour les additions sur les aldéhydes et les cétones**

Nucléophiles forts (Nu^-)	Nucléophiles faibles ou neutres (NuH)
Ion hydrure (H^-)	Eau (H_2O)
Ion hydroxyde (OH^-)	Un alcool (ROH)
Ion cyanure (CN^-)	Ammoniac (NH_3)
Ion acétylure ($RC\equiv C^-$)	Une amine (RNH_2)
Un organomagnésien (RMgX)	
Un organolithien (RLi)	

Lorsqu'un nucléophile faible ou neutre est utilisé comme réactif (*voir le tableau 1.1, page précédente*), une catalyse acide est nécessaire. En l'absence de catalyseur, la réaction serait beaucoup trop lente. Le rôle de l'acide est de protoner l'oxygène du groupe carbonyle pour ainsi augmenter considérablement le caractère positif du carbone. En effet, l'oxygène (très électronégatif) devenu positif attire davantage, par effet inductif, les électrons de la liaison C═O. Le carbone devient donc un site d'attaque de prédilection pour les nucléophiles, même les plus faibles (*voir la figure 1.20*). À la dernière étape, le catalyseur acide est régénéré, et le produit d'addition, un alcool, est obtenu. Toutes les étapes de ce mécanisme réactionnel sont réversibles.

Figure 1.20 Mécanisme général d'addition d'un nucléophile faible sur un aldéhyde ou une cétone en milieu acide

1) Activation du carbone carbonylique par catalyse acide

Aldéhyde ou cétone

2) Attaque d'un nucléophile faible sur l'atome de carbone carbonylique

3) Régénération du catalyseur acide

Alcool

REMARQUE

- Dans les deux cas, une fonction alcool remplace la fonction aldéhyde ou cétone, et une liaison simple est formée entre le nucléophile et le carbone carbonylé.
- Au moment de l'addition nucléophile, il y aura création d'un nouveau carbone asymétrique si les groupements R et R′ du produit de départ (aldéhyde ou cétone) sont différents et si le nucléophile n'est pas un groupement hydroxyle.
- Lorsque les conditions réactionnelles sont basiques (nucléophile fort), les intermédiaires sont neutres ou chargés négativement, et les espèces chargées positivement ne peuvent exister. Pour des conditions réactionnelles acides (nucléophile faible avec catalyseur), les intermédiaires sont neutres ou chargés positivement, et les espèces chargées négativement ne peuvent exister.

cheneliere.ca/chimieorganique WWW
› Stéréochimie des réactions d'aldéhydes et de cétones

1.6.2 Facteurs influant sur la réactivité

Plusieurs facteurs peuvent influencer la réactivité des aldéhydes et des cétones par rapport à un nucléophile. Ces facteurs peuvent être d'ordre stérique, inductif ou de résonance. L'encombrement stérique autour du groupe carbonyle affecte grandement sa réactivité par rapport à un nucléophile. En effet, des groupements plus volumineux attachés au carbone carbonylique rendent cet atome moins accessible à l'attaque d'un nucléophile, diminuant par conséquent sa réactivité. Ainsi, l'éthanal, avec seulement un groupe méthyle attaché au groupe carbonyle, sera plus réactif que la propanone

qui contient deux groupes méthyles. Cette dernière est toutefois plus réactive que la 3,3-diméthylbutan-2-one, le groupement *tert*-butyle attaché au groupe carbonyle gênant grandement l'approche du nucléophile par rapport à un groupe méthyle (*voir la figure 1.21*).

Figure 1.21
Effet de l'encombrement stérique sur la réactivité du groupe carbonyle

Un groupement électrodonneur attaché au groupe carbonyle diminuera le caractère positif du carbone carbonylique en stabilisant, par effet inductif, sa charge partielle positive, diminuant ainsi sa réactivité par rapport à un nucléophile. La présence d'un groupement électroattracteur aura l'effet inverse en rendant le carbone carbonylique encore plus électrophile. Ainsi, la propanone, ayant deux groupements méthyles électrodonneurs (effet inductif répulsif), est moins réactive que l'éthanal qui en compte un seul. À l'inverse, la présence d'atomes de chlore dans le 2,2,2-trichloroéthanal augmente le caractère positif du carbone carbonylique (effet inductif attractif) et rend la molécule plus réactive que l'éthanal (*voir la figure 1.22*). Ces deux premiers facteurs démontrent bien le fait que les aldéhydes sont plus réactifs que les cétones, ces dernières étant plus encombrées stériquement et ayant un groupe électrodonneur de plus.

Figure 1.22
Influence de l'effet inductif sur la réactivité du groupe carbonyle

En plus des contraintes stériques et de l'effet inductif, l'effet de résonance peut également influencer la réactivité des composés carbonylés. En conséquence, la présence d'une ou de plusieurs liaisons doubles conjuguées à la liaison double du groupe carbonyle diminue le caractère électrophile du carbone carbonylique par délocalisation de la charge positive, réduisant ainsi sa réactivité. Par conséquent, le but-2-énal est moins réactif que le butanal (*voir la figure 1.23*).

Figure 1.23 Influence de l'effet de résonance sur la réactivité du groupe carbonyle

Exercice 1.7 Parmi les paires de composés suivants, déterminez lequel est le plus réactif par rapport à un nucléophile. Justifiez brièvement votre choix.

a) O, H ; O

b) O ; O

c) O ; O, Br

d) O, H ; O, H

REMARQUE

Un composé géminé porte deux substituants identiques sur le même carbone. Dans le cas d'un diol géminé, ce sont deux groupements hydroxy (—OH) qui sont attachés au même carbone.

1.6.3 Addition d'eau

Les nucléophiles faibles peuvent s'additionner de façon réversible sur le groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones. C'est le cas de l'eau qui forme un **hydrate**, aussi appelé **diol géminé** (*voir la figure 1.24*).

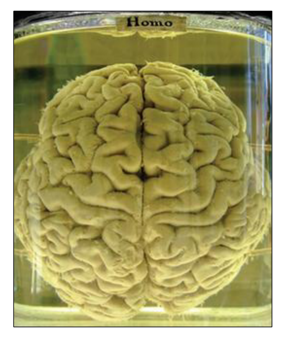
$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}R'} + \mathrm{H{-}OH} \rightleftharpoons \mathrm{R{-}C(OH)(OH){-}R'}$$

Aldéhyde ou cétone — Hydrate

Figure 1.24
Formation d'un hydrate par addition d'eau sur un aldéhyde ou une cétone

Généralement, une solution aqueuse d'aldéhyde ou de cétone contiendra seulement un très faible pourcentage d'hydrate; l'hydratation n'est pas un processus favorisé à l'équilibre. Cependant, les hydrates du méthanal (formaldéhyde) et du 2,2,2-trichloroéthanal (chloral) sont exceptionnellement stables. En effet, dans les spectres infrarouges de ces substances en solution aqueuse, il n'y a aucune bande d'absorption dans la zone 1750-1700 cm^{-1}, donc aucun groupe carbonyle. La formation de ces hydrates stables est expliquée par la plus grande réactivité des aldéhydes de départ. Le méthanal est un aldéhyde dont le groupement carbonyle n'est pas du tout encombré (effet stérique), et dans le cas du 2,2,2-trichloroéthanal, la présence d'atomes de chlore électronégatifs augmente le caractère électropositif du carbone carbonylique (effet électronique). Dans ces deux cas, l'attaque du nucléophile (H_2O) est grandement facilitée (*voir la section 1.6.2, p. 14*).

L'hydratation des aldéhydes et des cétones est très lente dans l'eau pure. Bien que cette réaction puisse s'effectuer en milieu acide ou basique, la catalyse n'augmente pas le rendement (formation de l'hydrate): elle ne fait qu'augmenter la vitesse de la réaction. La formation d'un hydrate en milieu acide (*voir la figure 1.25*) suit les étapes du mécanisme général décrit dans la figure 1.20 (*voir p. 14*).

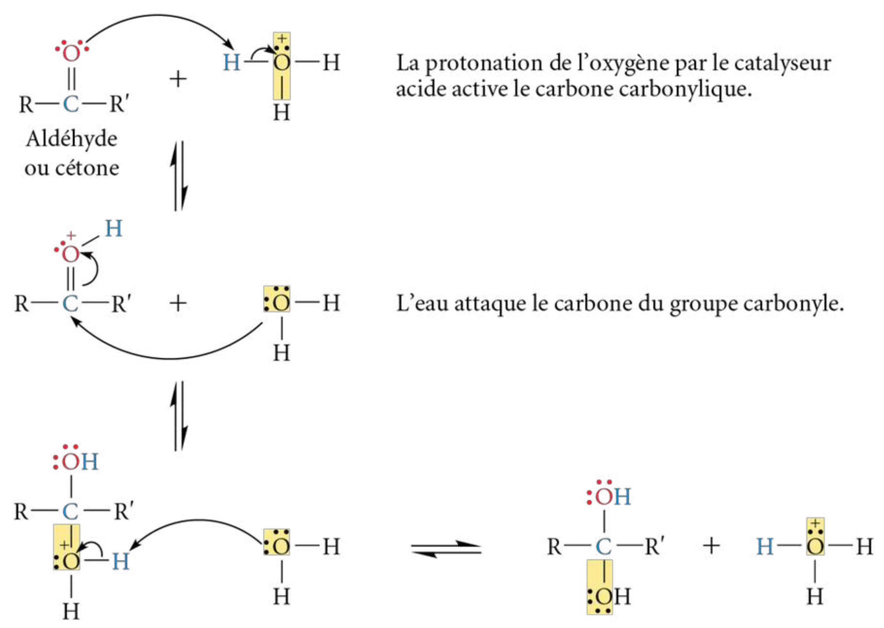


Le formol, une solution aqueuse de méthanal (formaldéhyde), est utilisé comme agent de conservation en biologie.

$$\mathrm{Cl_3C{-}C(OH)(OH){-}H}$$

L'hydrate de chloral, un solide cristallin, peut être prescrit comme somnifère.

Figure 1.25
Mécanisme de la formation d'un hydrate en milieu acide aqueux



Exemple 1.3

Proposez un mécanisme pour la formation de l'hydrate du méthanal en milieu basique (OH^-, H_2O).

Solution

Dans un premier temps, l'ion hydroxyde (OH^-) agit comme nucléophile et attaque le carbone carbonylique. L'oxygène négatif arrache un proton à une molécule d'eau pour former l'hydrate et régénérer le catalyseur OH^-. Les étapes de la réaction sont réversibles ; le groupement OH n'est généralement pas un bon groupe partant, mais il peut toutefois être généré en milieu basique.

Exercice 1.8 Le méthanal est très réactif. En solution aqueuse, il est complètement hydraté. Proposez un mécanisme pour la formation de l'hydrate du méthanal en milieu neutre (H_2O seulement).

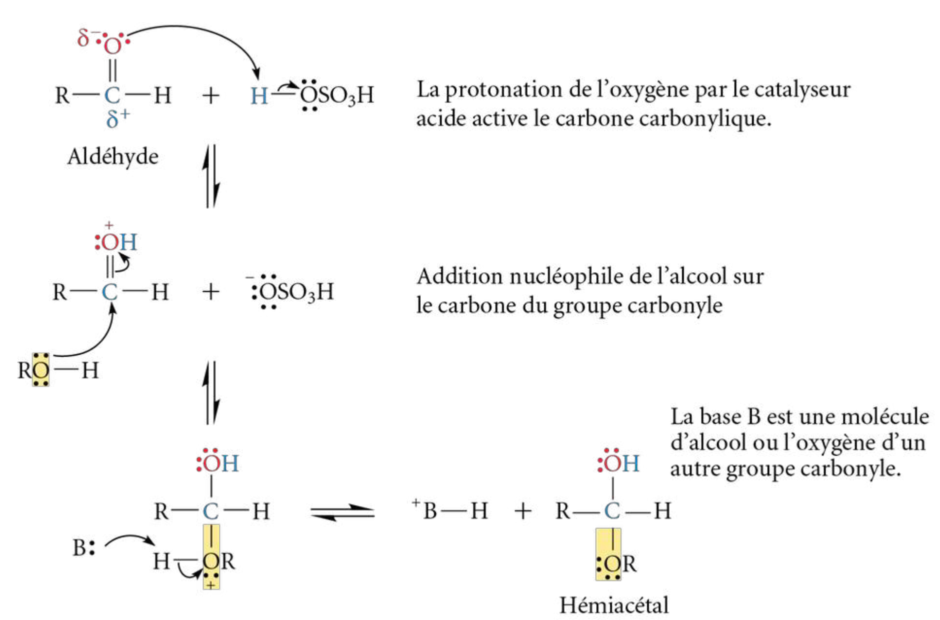
1.6.4 Addition d'alcool

acide *p*-toluènesulfonique

Le produit formé au moment de l'addition d'un alcool sur un aldéhyde est un **hémiacétal** dans lequel l'ancien atome carbonylique porte à la fois les fonctions alcool et éther. Un alcool étant un nucléophile faible, la réaction nécessite l'ajout d'un catalyseur acide anhydre tel que l'acide sulfurique (H_2SO_4), l'acide chlorhydrique gazeux (HCl) ou l'acide *p*-toluènesulfonique.

La formation d'un hémiacétal suit le même mécanisme que celui de la formation d'un hydrate en milieu acide (*voir la figure 1.25*), sauf qu'une molécule d'alcool remplace une molécule d'eau comme nucléophile (*voir la figure 1.26, page suivante*).

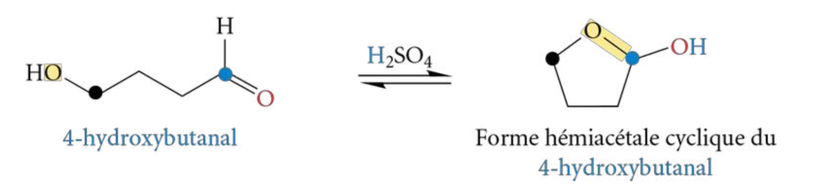
Figure 1.26
Réaction globale et mécanisme de la formation d'un hémiacétal



Exercice 1.9 Déterminez le produit obtenu lorsqu'un équivalent molaire de méthanol est ajouté à du propanal en présence du catalyseur H_2SO_4, et proposez un mécanisme réactionnel.

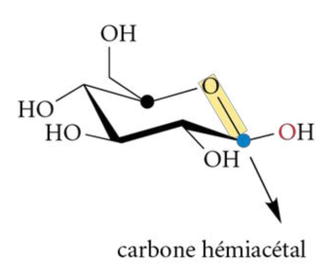
Les fonctions aldéhyde et alcool participant à la formation de l'hémiacétal peuvent également faire partie de la même molécule : l'addition nucléophile de l'alcool sera alors intramoléculaire, et l'hémiacétal formé sera cyclique. Les hémiacétals cycliques comportant cinq ou six atomes dans le cycle sont particulièrement stables. En effet, pour ces grandeurs de cycles, il n'y a pas de tension d'angle, puisque tous les atomes du cycle hybridés sp^3 sont libres d'adopter des angles de liaison de 109,5°, des angles de stabilité maximale, ou de 120° dans le cas où certains atomes du cycle seraient hybridés sp^2. Par exemple, le 4-hydroxybutanal se trouve principalement sous une forme hémiacétale cyclique (*voir la figure 1.27*).

Figure 1.27
Formation d'un hémiacétal cyclique



La plupart des glucides naturels, comme le glucose, possèdent une fonction hémiacétale cyclique (*voir la figure 1.28*). La chimie des glucides sera étudiée dans le chapitre 2.

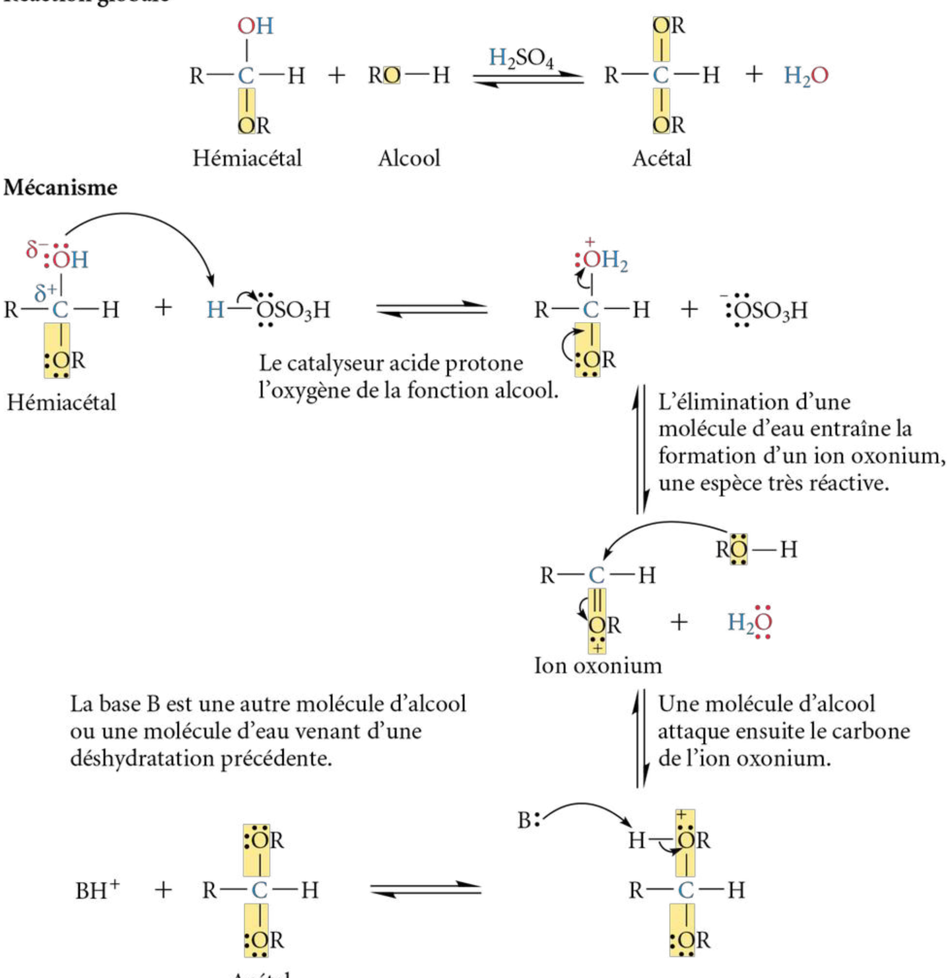
Figure 1.28
Forme hémiacétale cyclique du glucose



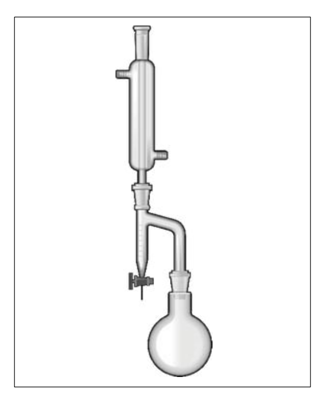
Exercice 1.10 En milieu acide, quel hémiacétal cyclique est-il possible de former avec le composé suivant ?

La création d'un hémiacétal, qu'il soit cyclique ou non, n'est souvent que la première étape d'un processus plus complexe. En effet, une deuxième molécule d'alcool peut réagir avec l'hémiacétal pour former un **acétal** dans lequel le carbone carbonylique porte maintenant deux fonctions éthers. Le mécanisme de la formation des acétals est présenté dans la figure 1.29. Il est à remarquer que la présence de deux fonctions éthers identiques sur le carbone central de l'acétal l'exempte de chiralité.

Figure 1.29
Réaction globale et mécanisme de la formation d'un acétal



La formation d'un hémiacétal suit le mécanisme général de l'addition nucléophile en milieu acide, avec l'alcool jouant le rôle du nucléophile (*voir la figure 1.20, p. 14*). Cependant, la formation d'un acétal à partir de l'hémiacétal procède selon un mécanisme analogue à la substitution nucléophile d'ordre 1 (S_N1) des alcools tertiaires où le carbocation est remplacé, dans ce cas-ci, par l'ion oxonium (*voir* Chimie organique 1, *section 10.4.2.1, p. 452*).



Montage avec séparateur Dean-Stark

Toutes les étapes décrites dans le mécanisme de la synthèse d'un hémiacétal et d'un acétal sont réversibles. En se basant sur le principe de Le Chatelier, il est possible de favoriser la réaction directe en utilisant un excès de réactif, soit l'alcool (généralement utilisé comme solvant), ou encore en enlevant du milieu réactionnel l'eau produite au cours de la réaction. Pour favoriser la réaction inverse, il suffit de mettre l'acétal ou l'hémiacétal dans l'eau en présence d'un catalyseur acide, et l'aldéhyde de départ sera reformé. L'acétal s'hydrolyse dans un premier temps en hémiacétal, puis en l'aldéhyde correspondant.

REMARQUE

Il est possible d'enlever l'eau formée dans le milieu réactionnel en utilisant le benzène ou le toluène comme solvant et en se servant d'un séparateur de Dean-Stark. Les vapeurs de solvant entraînent l'eau produite, condensée et piégée dans le séparateur à cause de sa densité plus grande. Le solvant, moins dense, retourne pour sa part dans le milieu réactionnel.

Exemple 1.4

Proposez un mécanisme pour l'hydrolyse de l'acétal en l'aldéhyde correspondant en présence de H_2SO_4 pour la réaction suivante.

$$H_3C-CH(OCH_3)_2 \underset{}{\overset{H_2SO_4,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} H_3C-CHO + 2\ CH_3OH$$

Solution

Au cours de l'hydrolyse d'un acétal, une première fonction éther est protonée, puis une molécule d'alcool est éliminée pour former un ion oxonium sur lequel une molécule d'eau (le nucléophile) s'additionne. Ensuite, ce dernier intermédiaire est déprotoné pour former un hémiacétal et régénérer le catalyseur acide. La deuxième fonction éther de l'hémiacétal est protonée, puis une deuxième molécule d'alcool est éliminée pour former un aldéhyde protoné. Finalement, ce dernier intermédiaire est déprotoné pour former un aldéhyde et régénérer de nouveau le catalyseur acide.

$$H_3C-CH(OCH_3)_2 + H-OSO_3H \rightleftharpoons H_3C-CH(OCH_3)(\overset{+}{O}HCH_3) + {}^{-}OSO_3H$$

Acétal

$$\rightleftharpoons H_3C-CH{=}\overset{+}{O}CH_3 + CH_3OH$$

Ion oxonium

$$H_3C-CH{=}\overset{+}{O}CH_3 + H_2O \rightleftharpoons H_3C-CH(\overset{+}{O}H_2)(OCH_3)$$

$$:B + H_3C-CH(\overset{+}{O}H_2)(OCH_3) \rightleftharpoons {}^{+}B-H + H_3C-CH(OH)(OCH_3)$$

Hémiacétal

$$:B + H_3C-CH(OH)(\overset{+}{O}HCH_3) \rightleftharpoons H_3C-CH{=}\overset{+}{O}H + CH_3OH$$

$$H_3C-CH{=}\overset{+}{O}H + :B \rightleftharpoons H_3C-CHO + {}^{+}B-H$$

Aldéhyde
éthanal

Exercice 1.11 L'hémiacétal du 2,2,2-trichloroéthanal (formé avec du méthanol) est stabilisé par l'effet électroattracteur des chlores. Proposez un mécanisme pour l'hydrolyse de cet hémiacétal.

$$Cl_3C{-}CH(OH)(OCH_3) \underset{}{\overset{H_2SO_4,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} Cl_3C{-}CH{=}O + CH_3OH$$

Hémiacétal du 2,2,2-trichloroéthanal — 2,2,2-trichloroéthanal

Les cétones réagissent également avec les alcools pour former d'abord des **hémicétals**, puis, en présence d'un excès d'alcool, des **cétals** (*voir la figure 1.30*) selon les mêmes étapes de mécanisme que celles des aldéhydes.

Figure 1.30
Transformation d'une cétone en hémicétal, puis en cétal par addition d'alcool

$$R{-}C({=}O){-}R' \overset{R''OH,\ H_2SO_4}{\rightleftharpoons} R{-}C(OH)(OR''){-}R' \overset{R''OH,\ H_2SO_4}{\rightleftharpoons} R{-}C(OR'')_2{-}R'$$

Cétone — Hémicétal — Cétal

Les acétals et les cétals sont facilement hydrolysables en aldéhydes ou en cétones correspondants en milieu acide, mais ils demeurent stables en milieu basique, réducteur ou oxydant. Cette différence de réactivité peut être mise à profit pour protéger le groupement carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone pour ensuite réaliser des transformations sur d'autres fonctions au sein d'un composé polyfonctionnel et, par la suite, régénérer le groupement carbonyle à l'aide d'une hydrolyse acide. À titre d'exemple, l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol) et le propane-1,3-diol sont fréquemment utilisés en synthèse organique pour protéger provisoirement un groupement carbonyle en hétérocycle à respectivement cinq ou six chaînons (*voir la figure 1.31*).

Figure 1.31
Protection du groupement carbonyle par l'addition nucléophile de l'éthane-1,2-diol en milieu acide

$$R{-}C({=}O){-}R' + HO{-}CH_2CH_2{-}OH \overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons} \text{(dioxolane, } C(R)(R')\text{)} + H_2O$$

Aldéhyde ou cétone — éthane-1,2-diol (éthylèneglycol) — Aldéhyde ou cétone protégé

Un exemple de l'utilité des groupements protecteurs est illustré dans la figure 1.32 (*voir page suivante*). Sans cette technique de masquage, le sel d'alcyne formé par l'action de l'amidure de sodium sur l'alcyne terminal original réagirait avec le groupement carbonyle d'une autre molécule et créerait des produits secondaires, diminuant de façon appréciable le rendement de la réaction. La protection de la fonction aldéhyde dans une première étape permet d'allonger la chaîne en préservant le carbonyle. La fonction aldéhyde originale est régénérée à la fin par un traitement en milieu acide.

Figure 1.32
Exemple de synthèse impliquant la protection d'un groupement carbonyle

Exercice 1.12 Proposez un mécanisme pour la réaction suivante. (**Indice:** Considérez l'addition d'une première fonction alcool du propane-1,3-diol en faisant abstraction du reste de la chaîne, puis additionnez la deuxième fonction alcool du diol tout en cyclisant.)

Le remplacement de l'éthane-1,2-diol dans la réaction d'acétalisation (ou de cétalisation) par son analogue soufré, l'éthane-1,2-dithiol, crée un **thioacétal** (ou un **thiocétal**) cyclique à cinq chaînons. Il est également possible d'utiliser le propane-1,3-dithiol menant à la formation d'un cycle à six chaînons. Ces thioacétals ou thiocétals ont la caractéristique particulière de pouvoir être réduits à la fonction alcane lorsqu'ils sont soumis à l'action du nickel de **Raney** (nommé ainsi en l'honneur de l'ingénieur chimiste américain **Murray Raney** [1885-1966]), un alliage de nickel et d'aluminium traité au NaOH (*voir la figure 1.33*). Cette méthode, plus douce que la réduction de Clemmensen (*voir la figure 1.47, p. 33*) ou celle de Wolff-Kishner (*voir la figure 1.38, p. 27*), permet de transformer le groupement carbonyle en CH_2.

Figure 1.33
Réduction d'un aldéhyde ou d'une cétone en alcane par condensation avec l'éthane-1,2-dithiol et désulfuration

Exercice 1.13 Complétez les réactions suivantes.

a) cyclohexanone $\xrightleftharpoons[H_2SO_4]{CH_3OH \text{ (excès)}}$ **A**

b) O O $\xrightleftharpoons{H_3O^+,\ H_2O}$ **B** + **C**

c) O H + **D** $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$ S S H $\xrightleftharpoons{\text{Ni de Raney}}$ **E**

d) **F** $\xrightleftharpoons{H_2SO_4 \text{ dilué}}$ O OH

e) H_3CO OCH_3 $\xrightleftharpoons{OH^-,\ H_2O}$ **G**

1.6.5 Addition de nucléophiles azotés

1.6.5.1 Addition d'amines primaires et autres dérivés de l'ammoniac

En milieu acide, la réaction d'addition d'une amine primaire (RNH_2) sur les aldéhydes et les cétones conduit à la formation d'une **imine**, un composé comportant une liaison double carbone-azote (*voir la figure 1.34*).

Figure 1.34
Réaction de la formation d'une imine

$$R{-}\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}{-}R' + R''NH_2 \xrightleftharpoons{H_2SO_4} \left[R{-}\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{\underset{\underset{\displaystyle NHR''}{|}}{C}}{-}R' \right] \rightleftharpoons R{-}\underset{\underset{\displaystyle NR''}{\|}}{C}{-}R' + H_2O$$

Aldéhyde ou cétone — Amine primaire — Hémiaminal — Imine

Le mécanisme de la formation de l'imine est décrit dans la figure 1.35 (*voir page suivante*). Au moment de l'écriture de ce mécanisme, il est possible de prendre un raccourci et d'illustrer le transfert de proton sur l'hémiaminal en une seule étape (flèche en rouge dans la figure). Dans ce cas, il faut toutefois se rappeler que ce sont deux étapes intermoléculaires, et que le proton est transféré par l'intermédiaire d'une autre molécule.

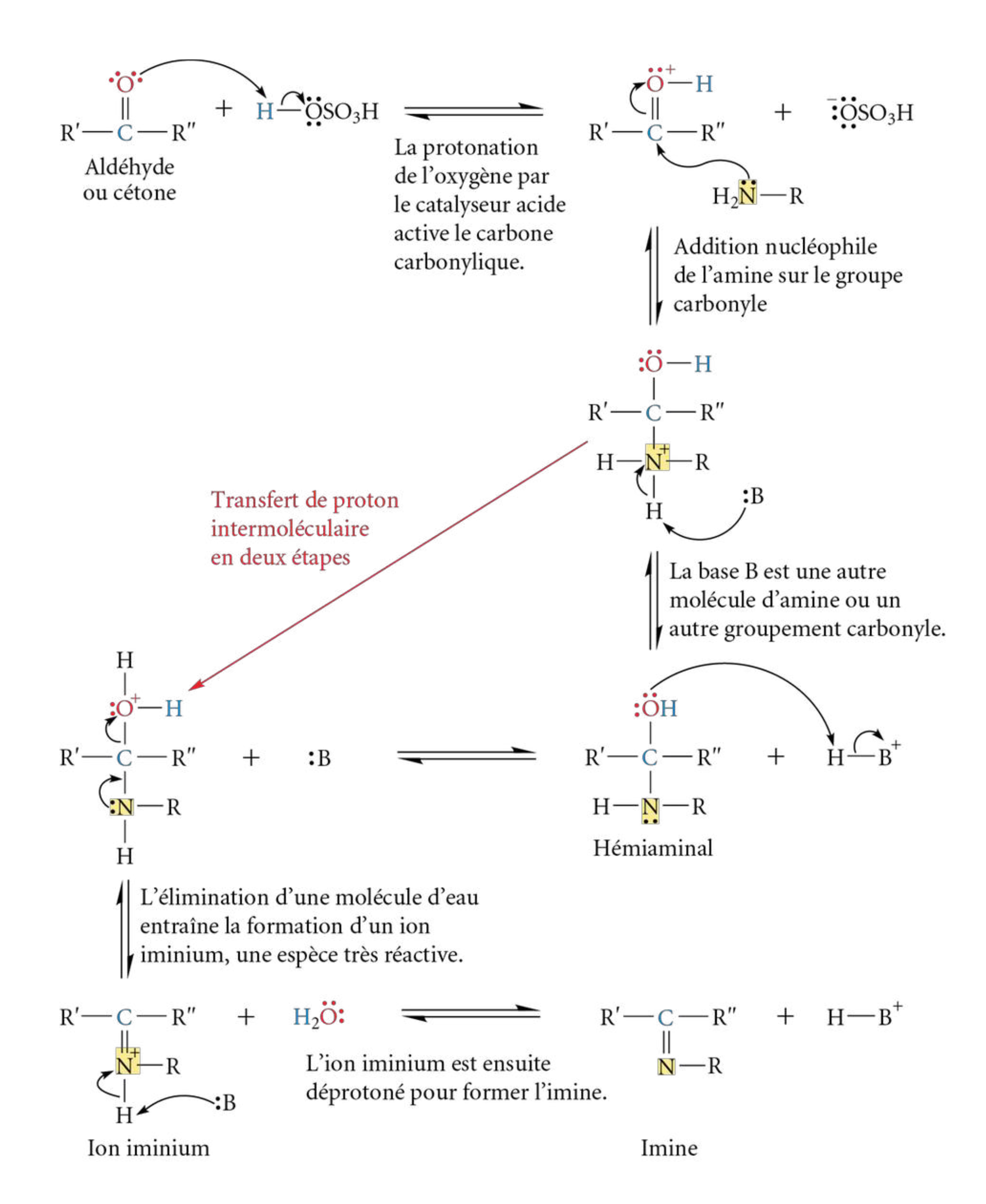


Figure 1.35
Mécanisme de la formation d'une imine

Afin de favoriser la formation de l'imine, le pH du milieu réactionnel doit être contrôlé (environ entre 4 et 5). Il doit être assez bas pour catalyser la réaction, mais pas trop, puisqu'un milieu très acide favoriserait la protonation de l'amine primaire pour former un sel de type $RNH_3^+X^-$, une espèce ne pouvant réagir en tant que nucléophile. La réaction inverse peut facilement avoir lieu en présence d'eau et d'un catalyseur acide. Cette transformation a déjà été mentionnée dans le manuel *Chimie organique 1* (*voir la section 9.8, p. 418*) au cours de la réaction d'un réactif organomagnésien avec un nitrile dont le produit d'addition, un sel d'imine, se transforme en aldéhyde ou en cétone lorsque neutralisé par une solution aqueuse acide. L'instabilité des imines demande que l'eau produite durant la réaction soit éliminée au fur et à mesure par distillation en utilisant un séparateur de Dean-Stark (*voir la remarque de la page 20*).

VOIR AIDE-MÉMOIRE

De nombreux processus biologiques impliquent la formation d'imines, notamment la biosynthèse de plusieurs acides aminés naturels. Par exemple, l'alanine est synthétisée par catalyse enzymatique à partir de l'acide pyruvique et de la pyridoxamine en passant par des intermédiaires imines (*voir la figure 1.36*).

Figure 1.36
Biosynthèse de l'acide aminé alanine

pyridoxamine + acide pyruvique ⇌ (Formation de l'imine) Imine

⇅ Équilibre entre deux imines

pyridoxal + alanine ⇌ (Hydrolyse de l'imine) Imine

Les aldéhydes et les cétones réagissent également avec l'ammoniac et d'autres dérivés de type R—NH_2 selon un mécanisme réactionnel semblable à l'addition des amines primaires (*voir le tableau 1.2*). Ces réactions produisent souvent des dérivés cristallins ; ceux-ci ont des points de fusion précis et sont répertoriés dans la littérature. Ainsi, à une époque où la spectroscopie était moins développée, la synthèse d'un de ces dérivés permettait de confirmer la structure de l'aldéhyde ou de la cétone de départ par comparaison des points de fusion.

Tableau 1.2 Dérivés azotés de composés carbonylés à la suite des réactions des aldéhydes et des cétones avec des dérivés de l'ammoniac

Formule des dérivés de l'ammoniac	Nom	Formule des dérivés azotés des composés carbonylés	Nom
NH_2R''	Amine primaire	R—C—R′ ‖ N—R″	Imine
NH_2OH	hydroxylamine	R—C—R′ ‖ N—OH	Oxime
NH_2NH_2	hydrazine	R—C—R′ ‖ N—NH_2	Hydrazone
NH_2NHPh	phénylhydrazine	R—C—R′ ‖ N—NHPh	Phénylhydrazone
$NH_2NHCONH_2$	semicarbazide	R—C—R′ ‖ N—$NHCONH_2$	Semicarbazone

Exemple 1.5

À l'aide du tableau 1.2 (*voir page précédente*), donnez les produits de la réaction du semicarbazide avec le benzaldéhyde en présence de H_2SO_4.

Solution

Les produits sont la semicarbazone du benzaldéhyde et l'eau.

O, H + H_2N–N(H)–C(=O)–NH_2 $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$ N–N(H)–C(=O)–NH_2 + H_2O

La liaison double carbone-oxygène est remplacée par une liaison double carbone-azote, l'azote provenant de la partie amine du semicarbazide. L'azote de la partie amide n'a pas de propriétés nucléophiles.

Exercice 1.14 À l'aide du tableau 1.2, complétez les réactions suivantes.

a) O + NH_2 $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$

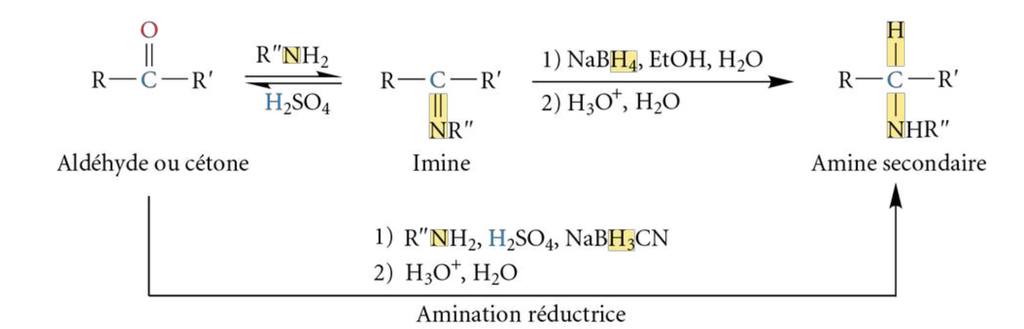
b) O + NH_2OH $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$

c) O, H + H_2N–N(H) $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$

1.6.5.2 Réduction des imines et d'autres dérivés azotés de composés carbonylés

Comme les aldéhydes et les cétones (*voir la section 1.6.7, p. 31*), les imines peuvent être réduites à l'aide du borohydrure de sodium (dans l'éthanol aqueux) : une amine secondaire (ou une amine primaire si l'ammoniac est utilisé pour former l'imine) est alors obtenue. Il est possible de transformer en une seule manipulation l'aldéhyde ou la cétone en amine secondaire en mélangeant le composé carbonylé et l'amine primaire avec du cyanoborohydrure de sodium ($NaBH_3CN$) (*voir la figure 1.37*). Ce réactif qui réduit l'imine formée *in situ* ne s'hydrolyse pas en milieu acide, contrairement au $NaBH_4$, permettant ainsi d'utiliser un milieu acide pour catalyser la formation de l'imine. Cet enchaînement de deux réactions effectuées en une seule manipulation est communément appelé **amination réductrice**.

Figure 1.37
Réaction globale de la synthèse d'une amine par formation d'une imine et de sa réduction, ainsi que par amination réductrice



Il est également possible de réduire une hydrazone en alcane en utilisant une base très forte (p. ex.: l'hydroxyde de potassium) à haute température: il s'agit alors d'une **réduction de Wolff-Kishner** (nommée ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Ludwig Wolff** [1857-1919] et du chimiste russe **Nicolai M. Kishner** [1867-1935]) (*voir la figure 1.38*). La réaction se fait habituellement en une seule manipulation à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone. La synthèse de l'alcane s'accompagne d'un dégagement d'azote gazeux. Il est donc possible d'employer cette réduction à la place de la réduction de Clemmensen (*voir la figure 1.47, p. 33*) ou de l'addition d'éthane-1,2-dithiol suivie d'une désulfuration (*voir la figure 1.33, p. 22*), selon les sensibilités des groupements fonctionnels présents. Il est à noter que la réduction de Wolff-Kishner ne peut être employée que pour des composés ne portant aucun substituant sensible aux bases. La formation de l'hydrazone suit le mécanisme décrit dans la figure 1.35 (*voir p. 24*) sauf qu'il faut remplacer l'amine primaire par l'hydrazine (NH_2NH_2). Le mécanisme de l'élimination de l'azote à partir de l'hydrazone est décrit dans la figure 1.38.

Figure 1.38 Réaction et mécanisme (à partir de l'hydrazone) de la réduction des aldéhydes et des cétones en alcanes (réduction de Wolff-Kishner)

Réaction globale

Aldéhyde ou cétone —(NH_2NH_2 / KOH, Δ)→ [Hydrazone] + H_2O → Alcane ($R-CH_2-R'$) + N_2 (*g*)

Mécanisme à partir de l'hydrazone

Hydrazone
Alcane

1.6.6 Addition de nucléophiles carbonés

Synthétiser de nouveaux composés aux structures complexes à partir de substances plus simples est l'une des activités principales d'un chimiste organicien. Or, ces synthèses nécessitent souvent l'allongement de la chaîne de carbones initiale, ce que permet l'addition de nucléophiles carbonés (carbanions) sur les aldéhydes et les cétones. Cet allongement peut prendre différentes formes selon le type de nucléophile carboné utilisé. Dans cette section, les produits créés par l'addition sur les aldéhydes et les cétones d'un ion cyanure, d'un ion acétylure et d'un réactif organométallique seront analysés. L'addition d'un ion ylure (réaction de Wittig) est présentée dans les ressources numériques. Pour chacune de ces réactions, le mécanisme réactionnel suit les étapes du mécanisme général d'addition d'un nucléophile fort sur le groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone (*voir la figure 1.19, p. 13*).

cheneliere.ca/chimieorganique WWW
› Réaction de Wittig

1.6.6.1 Addition d'un ion cyanure

L'addition d'un ion cyanure ($^{-}C{\equiv}N$) sur le groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone, suivie de l'ajout d'un acide, forme une cyanohydrine (*voir la figure 1.39*). Les **cyanohydrines** sont des composés portant un groupe hydroxyle et un groupe nitrile sur le même carbone. Le cyanure d'hydrogène (HCN) peut également être utilisé. Toutefois, sa haute toxicité, combinée à sa grande volatilité (p. éb. = 26 °C), limite son utilisation directe. C'est pourquoi, en pratique, il est préférable d'utiliser plutôt du cyanure de potassium (KCN), un solide toxique seulement s'il est ingéré. Après la réaction, l'acide sulfurique est ensuite lentement ajouté pour neutraliser l'intermédiaire. Les cyanohydrines peuvent subir plusieurs transformations intéressantes (hydrolyse acide, réduction, déshydratation, etc.) permettant de continuer le processus de synthèse.

Figure 1.39
Réaction globale et mécanisme de la formation d'une cyanohydrine

Réaction globale

$$R{-}C(=O){-}R' + KCN \xrightleftharpoons{\text{Suivi de } H_2SO_4} R{-}C(OH)(CN){-}R'$$

Aldéhyde ou cétone — Cyanohydrine

Mécanisme

$$R{-}C^{\delta+}(=O^{\delta-}){-}R' + {:}CN \rightleftharpoons R{-}C(O^{-})(CN){-}R' \xrightarrow{H{-}OSO_3H} R{-}C(OH)(CN){-}R' + {:}\ddot{O}SO_3H$$

Exercice 1.15 Écrivez l'équation de l'addition de KCN suivie de H_2SO_4 sur :

a) le butanal
b) la cyclohexanone

1.6.6.2 Addition d'un ion acétylure

L'addition d'un ion acétylure sur un aldéhyde ou une cétone crée, après neutralisation en milieu acide aqueux, un alcool (*voir la figure 1.40*). L'ion acétylure est habituellement généré par l'action de l'amidure de sodium ($NaNH_2$) dans l'ammoniac liquide (NH_3 (*l*)) sur un alcyne terminal. En plus de permettre l'élongation de la chaîne de carbones, cette réaction permet également l'introduction d'une fonction alcyne qui peut, à son tour, être transformée (hydrogénation, halogénation, hydratation, etc.).

Figure 1.40
Réaction et mécanisme d'addition d'un ion acétylure sur un aldéhyde ou une cétone

Réaction globale

$$R{-}C({=}O){-}R' + Na^+ \, {:}C{\equiv}C{-}R'' \xrightarrow{\text{Suivi de } H_3O^+,\ H_2O} R{-}C(OH)(R'){-}C{\equiv}C{-}R''$$

Aldéhyde ou cétone; Acétylure de sodium (obtenu à partir de $H{-}C{\equiv}C{-}R$, Alcyne terminal, avec $NaNH_2$, $NH_3\,(l)$)

Mécanisme

$$R{-}C^{\delta+}({=}O^{\delta-}){-}R' + {:}C{\equiv}C{-}R'' \rightleftharpoons R{-}C(O^-)(R'){-}C{\equiv}C{-}R'' \xrightarrow{H{-}O^+H{-}H} R{-}C(OH)(R'){-}C{\equiv}C{-}R'' + H_2O$$

Exercice 1.16 Complétez la réaction suivante.

$$\underset{\text{Alcyne}}{\mathbf{A}} \xrightarrow{NaNH_2,\ NH_3\,(l)} \mathbf{B} \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\mathbf{C}} (CH_3)_2CH{-}C{\equiv}C{-}C(CH_3)_2{-}OH$$

1.6.6.3 Addition de composés organométalliques

Les organomagnésiens (réactifs de Grignard, nommés ainsi en l'honneur du chimiste français **Victor Grignard** [1871-1935]) et les organolithiens sont des composés organométalliques couramment utilisés en synthèse organique. Ce sont des nucléophiles carbonés forts qui s'additionnent sur les aldéhydes et les cétones pour former des alcools (*voir la figure 1.41, page suivante*). L'addition d'un de ces composés organométalliques sur le méthanal, suivie d'une neutralisation en milieu acide, forme un alcool primaire, alors que son addition sur un autre aldéhyde ou une cétone produit un alcool secondaire ou un alcool tertiaire respectivement (*voir* Chimie organique 1, *section 9.8, p. 418*). Les hauts rendements obtenus avec cette réaction et la grande disponibilité de nombreux organomagnésiens et organolithiens en font un outil de choix en synthèse.



tétrahydrofurane
(THF)

Les composés organométalliques sont formés à partir d'un composé halogéné et du métal correspondant. Leur préparation (*voir la figure 1.42, page suivante*) doit s'effectuer dans des conditions anhydres et en l'absence de tout composé comportant un hydrogène acide (même très légèrement). Ces composés sont en effet des bases très fortes qui seraient aussitôt neutralisées. La liaison carbone-métal est fortement polaire avec une charge négative partielle sur le carbone, ce qui explique le caractère nucléophile marqué des composés organométalliques. Les solvants habituellement utilisés avec les organomagnésiens sont l'éthoxyéthane (Et_2O) ou le tétrahydrofurane (THF), puisqu'ils stabilisent le réactif par l'entremise d'un lien de coordination (*voir la figure 1.43, page suivante*).

Figure 1.41
Réaction globale et mécanisme de l'addition d'un composé organomagnésien sur un aldéhyde ou une cétone

Réaction globale

R—C(=O)—R′ (Aldéhyde ou cétone) + R″—MgX (Organomagnésien) → (Éther anhydre, suivi de H_3O^+, H_2O) R—C(OH)(R″)—R′ (Alcool)

Mécanisme

δ^- O = C δ^+ (R—C—R′) + δ^- R″— δ^+ MgX ⇌ R—C(O⁻)(R″)—R′ + $H—O^+(H)—H$

↓

R—C(OH)(R″)—R′ + H—O—H

Figure 1.42
Préparation – a) D'un organolithien ; b) D'un organomagnésien (réactif de Grignard)

a) R—X + 2 Li → (hexane) δ^- R— δ^+ Li + LiX
Organolithien

b) R—X + Mg → (Éther anhydre) δ^- R— δ^+ Mg—X
Organomagnésien ou réactif de Grignard

Figure 1.43
Stabilisation du réactif de Grignard par des molécules d'éther

R′—Mg—X coordonné par deux molécules d'éther (R—O—R)

Exemple 1.6

Quelle combinaison de composé carbonylé et d'organomagnésien faut-il employer pour créer, après hydrolyse acide, du 2-méthylhexan-3-ol ?

Solution

Le carbone (bleu) qui porte le groupement OH était, au départ, le carbone du C=O ; le carbone adjacent (vert) portait la charge partielle négative dans le composé organomagnésien. Comme il y a deux carbones adjacents non équivalents, il y aura deux combinaisons possibles. Le lien formé est représenté en vert.

Exercice 1.17 Complétez les réactions suivantes.

a) Cyclopentyl–Li + **A** —(hexane, suivi de H_3O^+, H_2O)→ cyclopentyl–CH_2–OH

b) Br–ethyl —(Mg, Éther anhydre)→ **B** —(benzaldéhyde, Éther anhydre, suivi de H_3O^+, H_2O)→ **C**

c) Cl-substituted aldehyde (O, H) —(Mg, Éther anhydre, suivi de H_3O^+, H_2O)→ **D**

1.6.7 Addition d'un hydrure (réduction)

L'addition d'un hydrure (H^-) sur un aldéhyde ou une cétone, suivie d'une hydrolyse acide, génère respectivement un alcool primaire ou secondaire. Les sources d'hydrure utilisées pour cette réaction de réduction sont l'aluminohydrure de lithium ($LiAlH_4$) ou le borohydrure de sodium ($NaBH_4$) (*voir la figure 1.44*).

$$Li^+ \left[H-\underset{H}{\overset{H}{Al}}-H \right]^- \qquad Na^+ \left[H-\underset{H}{\overset{H}{B}}-H \right]^-$$

$LiAlH_4$ $\qquad$ $NaBH_4$

Figure 1.44
Structures de l'aluminohydrure de lithium et du borohydrure de sodium

Dans ces composés, l'hydrogène porte une charge partielle négative (δ^-), étant donné qu'il est plus électronégatif que l'aluminium ou le bore. Ainsi, ces réactifs cèdent facilement un ion hydrure (H^-) qui agit en tant que nucléophile. L'extrême réactivité de l'aluminohydrure de lithium (le $LiAlH_4$ s'enflamme au simple contact de l'humidité de l'air) nécessite l'utilisation d'un solvant aprotique anhydre : l'éthoxyéthane (Et_2O) ou le tétrahydrofurane (THF) sont habituellement choisis à cet effet. Puisque le bore est un élément moins électronégatif que l'aluminium, le borohydrure de sodium est plus stable et peut être utilisé en milieu éthanolique aqueux pour donner des résultats comparables. Ainsi, ce réactif est souvent préféré à l'aluminohydrure de lithium pour la réduction des aldéhydes et des cétones.

La plus faible réactivité du $NaBH_4$ permet de réduire un aldéhyde ou une cétone sans réduire d'autres fonctions carbonylées, notamment les esters, les amides et les acides carboxyliques (*voir la section 3.10, p. 143*). Le $NaBH_4$ est donc un réactif **chimiosélectif**, contrairement au $LiAlH_4$, lequel réduit toutes les fonctions carbonylées.

La réaction de réduction met en jeu une attaque nucléophile irréversible de l'ion hydrure (H^-) sur le carbone carbonylique (*voir la figure 1.45, page suivante*).

Figure 1.45
Réaction globale et mécanisme simplifié de la réduction d'un groupe carbonyle

Réaction globale

R—C(=O)—R' (Aldéhyde ou cétone) → 1) $LiAlH_4$, éther anhydre 2) H_3O^+, H_2O ou 1) $NaBH_4$, EtOH, H_2O 2) H_3O^+, H_2O → R—C(OH)(H)—R' (Alcool)

Mécanisme simplifié

R—C(=O)—R' + :H⁻ → R—C(O⁻)(H)—R' + H—O⁺(H)—H → R—C(OH)(H)—R' + H_2O

La réaction produit d'abord un alcoolate qui est transformé en alcool à la suite d'une neutralisation en milieu acide. Le résultat net est une addition d'hydrogène sur la liaison double carbone-oxygène.

Exercice 1.18 Montrez comment les alcools ci-dessous peuvent être synthétisés par l'action du borohydrure de sodium ($NaBH_4$) sur un aldéhyde ou une cétone.

a) OH
b) $COOCH_3$ OH
c) OH

Les hydrures métalliques ($NaBH_4$ ou $LiAlH_4$) peuvent être utilisés pour réduire sélectivement une fonction aldéhyde ou cétone en présence d'une liaison double ou triple carbone-carbone. En effet, le lien π des alcènes et des alcynes étant lui-même nucléophile, il ne peut réagir avec un autre nucléophile (p. ex.: un hydrure) (*voir la figure 1.46 a*). Par contre, si l'objectif est de réduire à la fois un alcène (ou un alcyne) ainsi qu'un aldéhyde (ou une cétone) dans un même composé, il faut utiliser une réaction de réduction avec l'hydrogène H_2 en présence d'un catalyseur (Pd/C, Pt/C ou Ni/C), à une température élevée et sous pression élevée (*voir la figure 1.46 b*). En utilisant des températures et des pressions moins élevées, il est possible de réduire sélectivement la liaison double carbone-carbone par hydrogénation sans réduire la fonction aldéhyde ou cétone (*voir la figure 1.46 c*).

Figure 1.46
a) Réduction sélective d'un groupe carbonyle par un hydrure métallique ; b) Réduction complète d'un groupe carbonyle et d'une liaison double carbone-carbone par hydrogénation catalytique ; c) Réduction sélective d'une liaison double carbone-carbone par hydrogénation catalytique

a) H, O → 1) $NaBH_4$, EtOH, H_2O 2) H_3O^+, H_2O → OH
b) H, O → H_2 (forte pression) Pd/C → OH
c) H, O → H_2 (1 atm.) Pd/C → H, O

Il est possible de réduire complètement un aldéhyde ou une cétone (c'est-à-dire de transformer le C═O en CH_2) en utilisant un amalgame de zinc dans l'acide chlorhydrique concentré (**réduction de Clemmensen**, nommée ainsi en l'honneur du

chimiste danois, naturalisé américain, **Erik Christian Clemmensen** [1876-1941]) (*voir la figure 1.47*). Toutefois, aucune autre fonction sensible à la présence d'acide ne doit être présente dans la molécule. Si c'est le cas, il faut habituellement utiliser une méthode alternative, soit la condensation avec un dithiol suivie d'une désulfuration (*voir la figure 1.33, p. 22*), soit la réaction avec l'hydrazine en milieu fortement basique (réduction de Wolff-Kishner) (*voir la figure 1.38, p. 27*).

Figure 1.47
Réduction des aldéhydes et des cétones en alcanes (réduction de Clemmensen)

$$R-C(=O)-R' \xrightarrow[\text{HCl conc.}]{\text{Zn-Hg}} R-CH_2-R'$$

Aldéhyde ou cétone → Alcane

Exercice 1.19 Quelle dione pourrait, par réduction de Clemmensen, être transformée en méthylcyclobutane?

1.7 Réactions en position α du groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones

REMARQUE

Le carbone α fait référence au carbone adjacent à un groupement fonctionnel (groupe carbonyle, dans ce cas-ci). Les carbones suivants sont nommés carbone β, carbone γ et ainsi de suite (en suivant l'ordre des lettres de l'alphabet grec). Cette nomenclature s'applique également aux hydrogènes rattachés aux carbones ; par exemple, l'hydrogène α est situé sur le carbone α.

1.7.1 Acidité des aldéhydes et des cétones: création d'un ion énolate

L'hydrogène en position α du groupe carbonyle d'un aldéhyde ou d'une cétone est légèrement acide (*voir la figure 1.48*). Le caractère acide de cet hydrogène est principalement dû à l'effet électroattracteur du groupe carbonyle. Les pK_a des hydrogènes α des aldéhydes et des cétones varient entre 17 et 20, alors que les pK_a des groupes alkyles sont d'environ 50. L'acidité des aldéhydes et des cétones est donc supérieure à celle des alcynes (p$K_a \cong 25$), mais inférieure à celle des alcools (p$K_a \cong 16$). Dans le cas d'un aldéhyde, l'hydrogène directement rattaché au groupe carbonyle ne présente aucun caractère acide.

Figure 1.48
Influence de l'effet inductif attractif du groupement carbonyle sur l'acidité des hydrogènes α

En présence d'une base, l'hydrogène α d'un aldéhyde ou d'une cétone peut être arraché pour former un **ion énolate** (*voir la figure 1.49*). La formation de cet anion est favorisée, puisqu'il est stabilisé par résonance, la charge négative étant alors délocalisée sur plusieurs atomes. Cette stabilisation de l'anion par résonance explique également l'acidité de l'hydrogène α.

Figure 1.49
Formes limites et hybride de résonance d'un ion énolate

Exemple 1.7

Déterminez les hydrogènes acides du propanal et dessinez les formes limites de résonance de son ion énolate.

Solution

$H_3C-C(H)(H)-C(=\ddot{O})-H$

Ce composé possède deux hydrogènes α (en bleu) qui sont légèrement acides.

$\left[H_3C-\bar{C}(H)-C(=\ddot{O})-H \longleftrightarrow H_3C-C(H)=C(-\ddot{O}:^-)-H \right]$

Ion énolate du propanal

Exercice 1.20 Écrivez la réaction de la formation de l'ion énolate (avec ses formes limites) du cyclopentanecarbaldéhyde.

La formation de l'ion énolate est une étape clé qui intervient dans plusieurs réactions en position α du groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones. Certaines de ces réactions seront étudiées dans les prochaines sections.

1.7.2 Tautomérie céto-énolique

En présence d'une source de proton, l'ion énolate peut réagir de deux différentes façons : le proton peut s'additionner sur le carbone négatif pour former l'aldéhyde ou la cétone de départ ; il peut aussi s'additionner sur l'oxygène pour former un **énol** (les fonctions alcène et alcool sont reliées sur le même carbone). L'énol obtenu est un isomère de structure de l'aldéhyde ou de la cétone (*voir la figure 1.50*).

Figure 1.50
Équilibre entre l'aldéhyde ou la cétone et l'énol (tautomérisation)

$-C_\alpha(H)-C(=O)- \rightleftharpoons -C=C(-O-H)-$

Aldéhyde ou cétone (forme cétonique)

Énol (forme énolique)

L'interconversion rapide de ces deux isomères de structure est nommée **tautomérisation céto-énolique** (du grec *tauto* qui signifie « même », et *meros*, « partie »). Ce réarrangement est possible pour tous les aldéhydes et les cétones ayant au moins un hydrogène α au groupement carbonyle. Au cours de la tautomérisation, la position d'un hydrogène et d'une liaison double est modifiée. Les tautomères ne doivent pas être confondus avec les formes limites de résonance dans lesquelles seuls les électrons sont réarrangés.

Exemple 1.8

Dessinez les structures des formes cétonique et énolique de la cyclopentanone.

Solution

Forme cétonique   Forme énolique

Exercice 1.21 Dessinez la structure de la forme énolique des composés suivants.

a) b) c)

Le passage de la forme cétonique à la forme énolique peut être catalysé par une base ou un acide. En milieu basique, le mécanisme réactionnel passe par la formation d'un intermédiaire énolate stabilisé par résonance qui est ensuite protoné sur l'oxygène pour générer l'énol (*voir la figure 1.51 a*). En milieu acide, l'oxygène de la fonction aldéhyde ou cétone est protoné pour former un cation stabilisé par résonance. Par la suite, l'arrachement de l'hydrogène et la formation de la liaison double génèrent l'énol et le catalyseur (*voir la figure 1.51 b*).

Figure 1.51 Mécanisme de la tautomérisation – a) Par catalyse basique ; b) Par catalyse acide

a) Aldéhyde ou cétone   Ion énolate   Énol

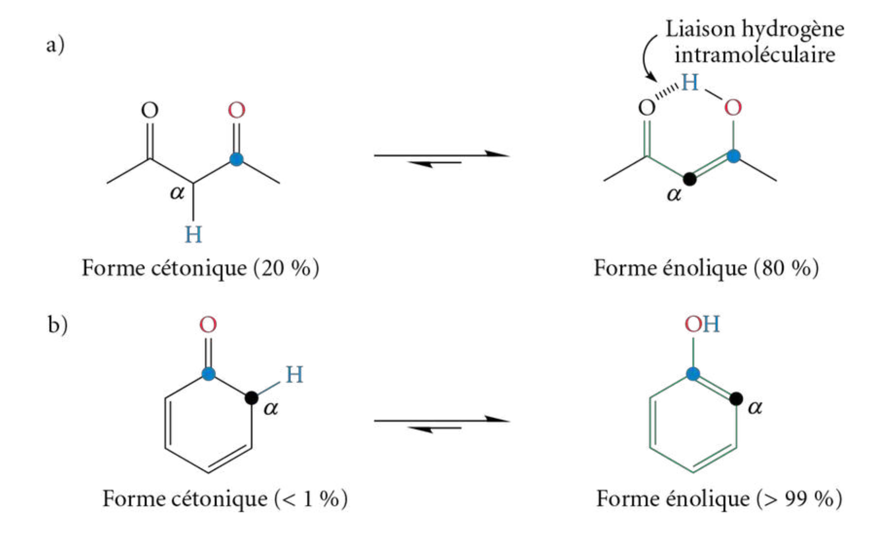
b) Aldéhyde ou cétone   Énol

À l'équilibre, la forme cétonique est prédominante pour la majorité des aldéhydes et des cétones, principalement parce que la liaison double carbone-oxygène est plus stable que la liaison double carbone-carbone (plus de 75 kJ/mol d'écart). Par exemple, pour la propanone, la proportion de la forme énolique est de 0,0003 % seulement. Ce type de tautomérie a déjà été mentionné au cours de l'étude du produit d'hydratation ou

d'hydroboration d'un alcyne (*voir la figure 1.14, p. 11*). En effet, l'addition d'une molécule d'eau sur un alcyne génère, dans un premier temps, un énol qui s'équilibre rapidement vers la forme cétonique.

Toutefois, certains aldéhydes ou certaines cétones acquièrent une plus grande proportion de la forme énolique. Pour le pentane-2,4-dione, par exemple, la forme énolique est présente à 80 % dans le chloroforme (*voir la figure 1.52 a*). La stabilisation de la forme énolique s'explique par la présence du système conjugué étendu (représenté en vert) et la création de liaisons hydrogène intramoléculaires. Cependant, dans un solvant protique, c'est la forme cétonique du pentane-2,4-dione qui est favorisée, car les liaisons hydrogène se font avec le solvant. Dans le cas du phénol, la forme énolique est fortement majoritaire (> 99 %) en raison du phénomène de conjugaison plus important et du gain en caractère aromatique (la forme cétonique n'est pas aromatique) (*voir la figure 1.52 b*).

Figure 1.52
Formes tautomères (cétonique et énolique) – a) Du pentane-2,4-dione ; b) Du phénol



1.7.3 Aldolisation

Les ions énolates sont des carbanions. À ce titre, tout comme les ions cyanure et acétylure ainsi que les composés organomagnésiens, ils peuvent agir comme des nucléophiles en présence d'aldéhydes ou de cétones, et ainsi allonger la chaîne de carbones de ces derniers. Leur addition au groupe carbonyle d'une autre molécule d'aldéhyde ou de cétone est appelée **aldolisation**. Le produit obtenu, un **aldol**, contient à la fois les fonctions **ald**éhyde et alco**ol** (*voir la figure 1.53*).

Figure 1.53
Aldolisation de l'éthanal

$$H_3C-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-H \;+\; H_3C-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-H \;\xrightleftharpoons{NaOH,\ H_2O}\; H_3C-\overset{\overset{\displaystyle OH}{|}}{CH}-CH_2-\overset{\overset{\displaystyle O}{\|}}{C}-H$$

éthanal + éthanal → Aldol de l'éthanal

REMARQUE

Les termes « aldolisation » et « aldol » sont utilisés indifféremment pour désigner respectivement la réaction ou la nature du produit obtenu à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone (le terme « cétol » est parfois utilisé lorsque la réaction est effectuée avec une cétone).

Le mécanisme réactionnel de l'aldolisation de l'éthanal est décrit dans la figure 1.54. Les deux dernières étapes suivent le mécanisme général de l'addition nucléophile en milieu basique dans lequel l'ion énolate joue le rôle d'un nucléophile carboné (*comparer la figure 1.54 avec la figure 1.19, p. 13*).

L'aldolisation permet de créer une nouvelle liaison carbone-carbone entre le carbone α (en jaune) de l'aldéhyde et le carbone du groupe carbonyle (en bleu) d'une deuxième molécule d'aldéhyde. Le groupement carbonyle de cette dernière devient un alcool situé sur un nouveau carbone stéréogénique pour former des composés β-hydroxycarbonylés.

Figure 1.54
Mécanisme de l'aldolisation de l'éthanal (catalyse basique)

REMARQUE

L'expression « condensation aldolique » est parfois utilisée pour décrire l'aldolisation, même si elle n'est pas suivie d'une déshydratation. Une condensation est une réaction à l'intérieur de laquelle deux composés se combinent en éliminant une molécule d'eau.

Le chauffage des aldols en milieu basique ou acide conduit à la perte d'une molécule d'eau (déshydratation). La double liaison est créée préférentiellement entre les carbones α et β, puisqu'il y a formation d'un système conjugué ; il est alors question d'un **aldéhyde α,β-insaturé**. La réaction d'aldolisation suivie d'une déshydratation est appelée **condensation aldolique**. Avec l'éthanal comme réactif de départ, un mélange des deux isomères géométriques (Z et E) du but-2-énal est ainsi obtenu (*voir la figure 1.55*). La déshydratation en milieu basique passe par la formation d'un intermédiaire énolate, suivie par l'élimination d'un groupe OH^- (le catalyseur régénéré). Bien qu'habituellement le groupe OH^- ne soit pas un bon groupe partant, son départ en milieu basique est favorisé par la formation d'un système conjugué.

Figure 1.55
Réaction globale et mécanisme de la déshydratation d'un aldol en milieu basique

Exemple 1.9

Écrivez les équations de la formation de l'aldol du butanal, puis du produit de déshydratation en présence de NaOH aqueux et de chauffage.

Solution

Un nouveau lien est créé entre le carbone carbonylique (en bleu) de la première molécule et le carbone α (en jaune) de la deuxième molécule, et le groupement carbonyle de la première molécule devient un alcool. Deux nouveaux carbones asymétriques sont créés au cours de cette réaction. Par la suite, en chauffant le mélange réactionnel, l'aldol est déshydraté pour former un aldéhyde α,β-insaturé.

$$H_3C-CH_2-CH_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H + H_3C-CH_2-\overset{\alpha}{C}H_2-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H \underset{}{\overset{NaOH,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} H_3C-CH_2-CH_2-\overset{\overset{OH}{|}}{CH}-\underset{\underset{H_2C-CH_3}{|}}{CH}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$$

butanal | butanal | Aldol du butanal

$$\xrightarrow{NaOH,\ \Delta} H_2O + H_3C-CH_2-CH_2-CH{=}\underset{\underset{H_2C-CH_3}{|}}{C}-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H$$

2-éthylhex-2-ènal

La déshydratation peut également se faire en chauffant en milieu acide (H_2SO_4). Un mécanisme généralement de type E1, tel qu'étudié pour la déshydratation des alcools en milieu acide, est généralement observé (*voir* Chimie organique 1, *section 10.4.3, p. 457*).

Exercice 1.22 Complétez la réaction suivante et proposez un mécanisme.

$$\text{(cyclopentyl)}CH_2CHO \underset{}{\overset{NaOH,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} \mathbf{A} \xrightarrow{H_2SO_4,\ \Delta} \mathbf{B}$$

Les **condensations mixtes** entre aldéhydes ou cétones de nature différente sont également possibles, mais il faut alors judicieusement choisir les substrats. La présence de plusieurs types de carbones α et de carbones carbonyliques dans l'ensemble des réactifs utilisés génère le plus souvent des mélanges d'aldols difficiles à séparer.

Il est toutefois faisable de restreindre le nombre de condensations possibles en utilisant un aldéhyde qui n'a pas d'hydrogène α (comme le benzaldéhyde) : sa combinaison à un autre aldéhyde (comme l'éthanal) ou à une cétone symétrique n'ayant qu'une seule sorte d'hydrogène α (comme la propanone) crée les produits appropriés. Dans ce dernier cas, l'autocondensation de la cétone sera limitée, puisque le groupement carbonyle de l'aldéhyde est beaucoup plus réactif que celui de la cétone. Le traitement subséquent en milieu acide ou basique à chaud crée les systèmes α,β-insaturés correspondants (*voir la figure 1.56*).

REMARQUE

Pour la condensation entre l'éthanol et le benzaldéhyde, il faudra utiliser un excès de benzaldéhyde ou encore ajouter l'éthanal goutte à goutte au benzaldéhyde, dans le but d'éviter l'autocondensation de l'éthanal.

Figure 1.56 Produits de la condensation aldolique du benzaldéhyde avec – a) L'éthanal ; b) La propanone

a) $Ph-C(=O)-H + H_3C-C(=O)-H \xrightleftharpoons{NaOH, H_2O} Ph-CH(OH)-CH_2-C(=O)-H \xrightarrow{\Delta} Ph-CH=CH_2-C(=O)-H + H_2O$

benzaldéhyde, éthanal, Aldol mixte, cinnamaldéhyde (odeur de cannelle) (isomères *Z* et *E*)

b) $Ph-C(=O)-H + H_3C-C(=O)-CH_3 \xrightleftharpoons{NaOH, H_2O} Ph-CH(OH)-CH_2-C(=O)-CH_2-CH(OH)-Ph$

benzaldéhyde (2 éq.), propanone, Aldol mixte

$\downarrow \Delta$

$Ph-CH=CH_2-C(=O)-CH_2=CH-Ph + 2\ H_2O$

dibenzalacétone (isomères *Z*,*Z* ; *Z*,*E* et *E*,*E*)

Enfin, il est possible de faire une **condensation aldolique intramoléculaire** lorsque deux fonctions aldéhydes (ou cétones) sont présentes dans une même molécule et que les cycles formés sont des cycles à cinq ou à six chaînons dans lesquels la tension est minimisée (*voir la figure 1.57*). Lorsque plusieurs ions énolates peuvent être formés sur la même molécule, la formation de celui qui conduira à la création du cycle le plus stable sera favorisée. De plus, en présence d'une fonction aldéhyde et d'une fonction cétone, il ne faut pas oublier que l'aldéhyde est plus réactif dans une addition nucléophile (*voir la section 1.6.2, p. 14*). Lorsqu'elle est possible, la réaction intramoléculaire est favorisée par rapport à une réaction intermoléculaire.

Figure 1.57 Exemples de condensations aldoliques intramoléculaires

a) O, O, α — NaOH, H_2O / suivi de H_2SO_4, Δ → O + H_2O

b) O, α, O — NaOH, H_2O / suivi de H_2SO_4, Δ → O + H_2O

Exemple 1.10

Complétez la réaction suivante.

$$\text{(céto-aldéhyde)} \xrightleftharpoons{NaOH,\ H_2O} \mathbf{A} \xrightarrow{\Delta} \mathbf{B} + H_2O$$

Solution

Il est possible de former un ion énolate en trois endroits différents (trois types d'hydrogène α: **a**, **b** et **c**). L'ion énolate formé en **a** ou en **b** réagirait avec la fonction aldéhyde pour former respectivement un cycle à six ou à quatre chaînons, alors que l'ion énolate formé en **c** réagirait avec la fonction cétone pour former un cycle à quatre chaînons. La formation du cycle à six chaînons est favorisée (plus stable). De plus, l'addition de l'énolate se fera sur la fonction aldéhyde, qui est plus réactive qu'une fonction cétone.

Trois types d'hydrogène α :

C'est l'énolate créé par l'arrachement de l'hydrogène **a** qui réagit avec le carbonyle de l'aldéhyde pour former un cycle à six chaînons.

H **a** H **b** H **c**

A B + H_2O

Dans un premier temps, le produit de départ et le cycle sont dessinés avec les carbones numérotés (pour faciliter le suivi de la réaction) ; la liaison est formée entre les carbones 1 et 6. Le groupe carbonyle en position 6 se transforme en alcool. Le carbonyle de la position 2 et le groupe éthyle à la position 4 demeurent inchangés. L'aldol **A** est formé, puis déshydraté en aldéhyde α,β-insaturé **B** sous l'effet de la chaleur.

Exercice 1.23 Complétez les réactions suivantes.

a) $\mathbf{A} \xrightleftharpoons{NaOH,\ H_2O}$ (aldol) $\xrightarrow{\Delta} \mathbf{B} + H_2O$

b) (3,3-diméthylbutan-2-one) + $H_2C{=}O \xrightleftharpoons{NaOH,\ H_2O} \mathbf{C} \xrightarrow[\Delta]{H_2SO_4} \mathbf{D} + H_2O$

c) (cyclodécane-1,6-dione) $\xrightleftharpoons{NaOH,\ H_2O} \mathbf{E} \xrightarrow{\Delta} \mathbf{F} + H_2O$

1.7.4 Halogénation en position α d'un aldéhyde ou d'une cétone

En milieu acide, les aldéhydes et les cétones peuvent réagir avec des halogènes (Cl_2, Br_2, I_2) pour former des dérivés α-halogénés (*voir la figure 1.58*). Dans un premier temps, l'énol est formé selon le mécanisme illustré dans la figure 1.51 (*voir p. 35*), puis il réagit avec l'halogène pour former un intermédiaire carbonylé protoné.

Figure 1.58 Bromation d'un aldéhyde ou d'une cétone en milieu acide

Réaction globale

Aldéhyde ou cétone ⇌ (CH_3CO_2H) Énol → (Br_2) Aldéhyde ou cétone α-halogéné

Mécanisme à partir de l'énol

$R-CH=C(OH)-R'$ + $Br^{\delta-}-Br^{\delta+}$ → $R-CH(Br)-C(=O^+H)-R'$ + Br^- → ($CH_3CO_2^-$) $R-CH(Br)-C(=O)-R'$ + CH_3CO_2H

En milieu basique, l'halogénation en α d'un aldéhyde ou d'une cétone conduit, dans un premier temps, au même dérivé monohalogéné en passant par un intermédiaire énolate. Cependant, la réaction ne s'arrête pas à ce stade, puisque le dérivé α-halogéné produit peut encore plus facilement former un énolate en raison de la présence de l'atome halogène électroattracteur en position α du groupe carbonyle. La réaction se répète, et une cétone ou un aldéhyde polyhalogéné est obtenu. Cette réaction, peu utile en général, est toutefois mise à profit dans le cas de la **réaction haloforme** (*voir la figure 1.59*). Cette réaction, lorsqu'elle est effectuée avec de l'iode en milieu basique, constitue un test chimique simple permettant de mettre en évidence la présence d'une cétone α-méthylée. Un test positif est confirmé par la formation d'iodoforme, un précipité jaune. L'éthanal ayant un groupement méthyle lié au carbone carbonylique est le seul aldéhyde à réagir dans ces conditions. La réaction haloforme ainsi que les tests de Fehling et de Tollens (*voir la section 1.5, p. 11*) constituent des tests chimiques simples permettant de déterminer la présence de certains types d'aldéhydes ou de cétones.

REMARQUE

Les alcools secondaires méthylés ($RCH(OH)CH_3$) sont oxydés en cétone α-méthylée en présence d'iode et donnent également un test positif dans ces conditions.

Figure 1.59 Réaction haloforme sur une cétone α-méthylée

$R-C(=O)-CH_3$ (Cétone α-méthylée) → (I_2, OH^-) $R-C(=O)-CI_3$ → (OH^-) $R-C(=O)-O^-$ + CHI_3 (triiodométhane, iodoforme, (précipité jaune))

1.8 Synthèses impliquant des aldéhydes et des cétones

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Les sections précédentes ont brossé un portrait des réactions permettant de produire (*voir la section 1.4, p. 9*) et de transformer (*voir les sections 1.5 à 1.7, p. 11 à 41*) des aldéhydes ou des cétones, complétant ainsi les réactions déjà étudiées dans *Chimie organique 1* pour d'autres fonctions.

L'art de la synthèse organique consiste à combiner ces différentes réactions pour créer, à partir de substrats organiques simples, un produit cible désiré. Tels de véritables architectes moléculaires, plusieurs chimistes organiciens ont laissé leur marque dans ce domaine. Des légendes telles que Robert B. Woodward (synthèse du cholestérol, de la cortisone, de la chlorophylle et de la vitamine B_{12}) et Pierre Deslongchamps (synthèse du ryanodol et de l'érythromycine A ; *voir la rubrique « Sur les traces de Pierre Deslongchamps – La créativité au service de la chimie organique », p. 45*) ont démontré qu'un sens aigu de l'analyse et une bonne dose de créativité permettent de résoudre les problèmes les plus épineux.

Pour synthétiser une nouvelle molécule à partir de molécules plus simples, il faut, dans un premier temps, construire le squelette carboné approprié en formant des liaisons carbone-carbone et, dans un deuxième temps, modifier les groupements fonctionnels pour obtenir ceux désirés. La construction du squelette carboné est souvent l'étape la plus complexe. Pour ce faire, il faut d'abord déterminer le nombre de carbones dans la molécule finale et déterminer les endroits où les liaisons carbone-carbone doivent être effectuées à partir des réactions étudiées. Le tableau 1.3 présente la liste de réactions étudiées jusqu'à maintenant permettant de créer de nouveaux liens σ C—C. Il faut également envisager la possibilité de briser des liaisons carbone-carbone pour obtenir le nombre exact de carbones désirés. Des réactions, comme l'ozonolyse des alcènes, brisent une liaison double carbone-carbone. Autant que possible, au moment de la construction du squelette carboné, des groupes fonctionnels doivent être présents aux bonnes positions. Alors que les réactions permettant de produire des liaisons carbone-carbone sont limitées, il existe une multitude de réactions permettant de transformer un groupe fonctionnel en un autre (*voir la figure 1.60*).

VOIR AIDE-MÉMOIRE



Chimiste américain reconnu comme l'un des plus prolifiques et des plus originaux artisans de la synthèse de produits naturels, Robert B. Woodward (1917-1979) s'est vu décerner le prix Nobel de chimie en 1965.

Tableau 1.3 **Liste des réactions créant des liaisons σ C—C**

Nucléophile carboné	Électrophile	Produit (après neutralisation)
—C⁻ (Ion acétylure : R—C≡C⁻) (Ion cyanure : NC⁻) (Organomagnésien : XMg—C) (Organolithien : Li—C)	—C—X (Dérivé halogéné)	—C—C—
	H_2C—CH_2 \ / O (oxirane)	—C—CH_2—CH_2—OH
	O=C=O (dioxyde de carbone)	—C—C(=O)—OH
	—C=O (Aldéhyde ou cétone)	—C—C—OH
—C(=O)—C⁻ (Ion énolate)	—C=O (Aldéhyde ou cétone)	—C(=O)—C—C—OH

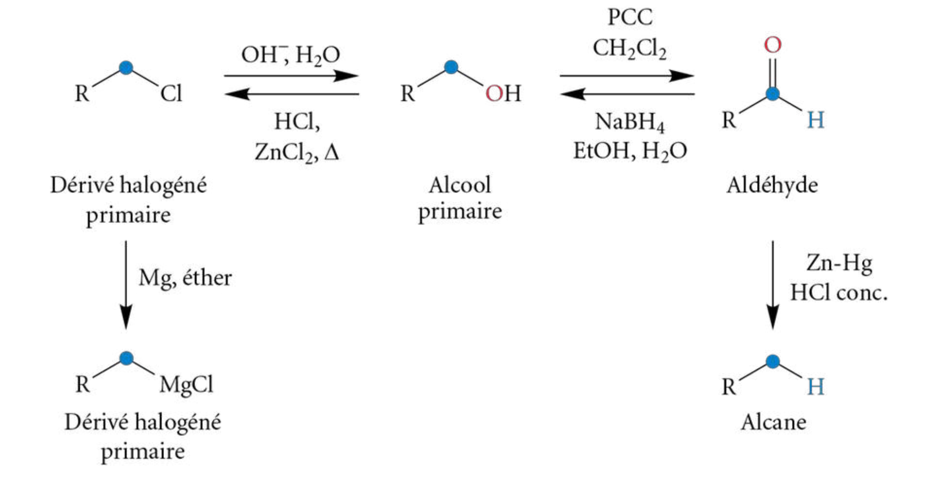


Figure 1.60
Exemples de transformations de groupements fonctionnels utiles en synthèse

Il peut être parfois difficile de visualiser, à partir des molécules de départ, la séquence à suivre pour synthétiser la molécule finale. L'**analyse rétrosynthétique** constitue une approche systématique pour synthétiser n'importe quelle molécule, aussi complexe soit-elle. Elle consiste à étudier les caractéristiques de la molécule cible et à déduire la séquence des transformations en commençant par la fin. Pour ce faire, il faut d'abord recenser dans la molécule cible le nombre total de carbones, la présence ou non de cycles et la nature des groupements fonctionnels. Puis, il faut déterminer les déconnexions possibles, c'est-à-dire les liaisons résultant probablement d'un collage de deux blocs distincts (en fonction des substrats utilisés). Au cours de l'analyse rétrosynthétique, la flèche ⇒ est utilisée pour indiquer le sens inverse du travail. Par la suite, la séquence est réécrite dans l'ordre habituel. Les réactifs et les conditions réactionnelles sont inscrits sur la flèche, et seul le produit organique majoritaire est dessiné. Les sous-produits, organiques ou inorganiques, ne sont généralement pas inscrits.

Il existe parfois plus d'une séquence possible pour synthétiser une même molécule. En laboratoire, le choix d'une séquence prendra en considération plusieurs facteurs comme le coût et la disponibilité des réactifs de départ, le nombre d'étapes, le rendement des réactions, le temps de réaction, etc.

Exemple 1.11

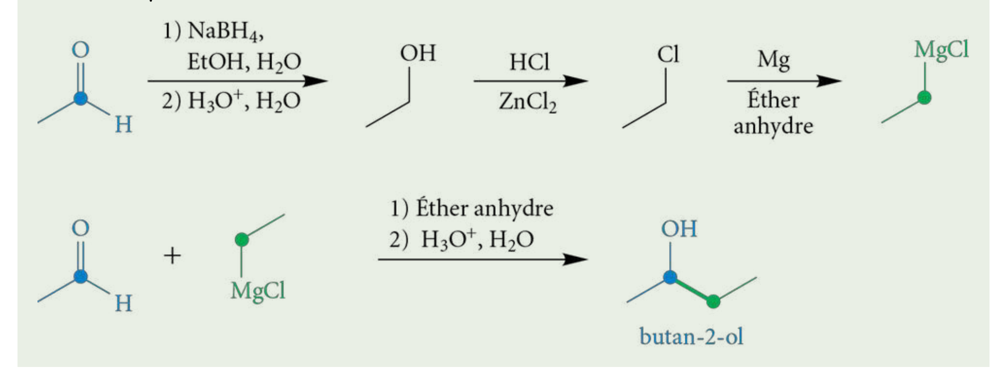
Quelle serait la séquence des étapes de la synthèse du butan-2-ol si le seul substrat organique permis était l'éthanal ?

Solution

Le composé désiré a une chaîne de quatre carbones et porte une fonction alcool en position 2. Puisque le composé désiré a une chaîne de carbones plus longue (4 C) que le composé de départ (2 C), il faudra créer un nouveau lien σ carbone-carbone qui pourrait provenir de l'union d'un carbone nucléophile (en vert) d'organomagnésien avec un carbone électrophile (en bleu) d'un groupement carbonyle.

Déconnexion possible
OH
Chaîne de 4 C
Fonction alcool en position 2
O
H
+
MgX
Plusieurs étapes
O
H

Puisque l'organomagnésien et l'éthanal possèdent chacun 2 C, le premier peut provenir du deuxième par une suite de réactions n'impliquant ni création ni bris de liens C—C. L'organomagnésien émane donc d'un dérivé halogéné qui provient d'un alcool, lequel est obtenu par réduction de l'éthanal de départ. Finalement, la séquence est retranscrite dans l'ordre de synthèse.



Exercice 1.24 Effectuez les synthèses ci-dessous en n'utilisant comme substrat organique que le composé indiqué au départ.

a) but-2-énal à partir du bromoéthane

b) but-2-yn-1-ol à partir du propyne

SUR LES TRACES DE PIERRE DESLONGCHAMPS

La créativité au service de la chimie organique

Au début des années 1960, au Québec, l'ouverture d'esprit suscitée par la Révolution tranquille galvanise les entrepreneurs et les créateurs dans toutes les sphères de la société. Plusieurs jeunes diplômés de l'époque iront parfaire leur formation à l'étranger dans le but avoué de revenir s'installer au Québec et de faire bénéficier la société de leur nouvelle expertise.

C'est dans ce contexte que Pierre Deslongchamps, natif de Saint-Lin dans les Laurentides et jeune diplômé en chimie de l'Université de Montréal, entreprend, en 1959, des études supérieures à l'Université du Nouveau-Brunswick, à Fredericton. Son doctorat en poche, il entreprend, en 1965, un stage postdoctoral en synthèse organique à l'Université Harvard avec le célèbre Robert B. Woodward. Impressionné par le travail du jeune Québécois, Woodward lui promet un prestigieux poste de professeur au Massachusetts Institute of Technology (MIT) s'il consent à continuer son stage postdoctoral une autre année.

Mais Pierre Deslongchamps tient tête au Prix Nobel : il veut participer à l'essor du Québec et partager son expertise avec ses compatriotes. Il quitte donc Harvard pour l'Université de Montréal, puis pour l'Université de Sherbrooke en 1967. Passionné de synthèse organique, le professeur Deslongchamps se démarque rapidement grâce à sa créativité surprenante et à son goût certain pour les molécules cibles qu'il étudie astucieusement. Qui d'autre aurait pu entreprendre la synthèse complètement folle d'un insecticide, le (+)-ryanodol, un monstre moléculaire comportant 5 cycles et 11 carbones stéréogéniques pour seulement 20 carbones en tout[a] ?

(+)-ryanodol

Cette synthèse de 44 étapes, l'une des plus difficiles jamais entreprises au Québec, a demandé 12 années d'efforts soutenus (1967-1979). Mais, chemin faisant, la nécessité étant mère de l'invention, le professeur Deslongchamps et les membres de son groupe se sont vus contraints d'inventer de nouveaux réactifs, de nouvelles conditions expérimentales ou de nouvelles techniques pour résoudre les problèmes surgissant à chaque étape. Souvent, il a comparé cette quête à celle des alpinistes escaladant l'Everest : « C'est comme viser le plus haut sommet […]. Après l'avoir escaladé, on ne part pas avec la montagne, mais on retient toutes les nouvelles stratégies, les moyens ingénieux, les découvertes-surprises qui ont permis d'atteindre le sommet plus rapidement […]. Grâce à ces connaissances, on est maintenant en mesure d'escalader une foule d'autres sommets[b]. » Et Dieu sait combien il en a escaladé d'autres par la suite !

Récompensé de toutes parts (il a notamment obtenu le prix Marie-Victorin en 1987, la Médaille d'or en sciences et génie du Canada du Conseil de recherches en sciences naturelles et génie en 1993 et le titre d'Officier de l'Ordre national du Québec en 1997), Pierre Deslongchamps a poursuivi son travail de pionnier. En 1998, il a été à l'origine de la création de l'Institut de pharmacologie de l'Université de Sherbrooke (IPS)[c] et de la société Néokimia, maintenant connue sous le nom de Tranzyme Pharma inc., vouée à la découverte de molécules bioactives.

Superviseur de plus d'une centaine d'étudiants diplômés et d'autant de chercheurs postdoctoraux au fil des années, coauteur de plus de 200 articles spécialisés, détenteur de 19 brevets et, en plus, modèle pour plusieurs générations de chercheurs québécois en chimie organique, Pierre Deslongchamps a manifestement eu raison, il y a de cela plus de 40 ans, de tenir tête à un certain Robert B. Woodward…

a. Deslongchamps, P. *et al.* (1979). « Total Synthesis of Ryanodol », *Revue canadienne de chimie/Canadian Journal of Chemistry*, vol. 57, nº 24, p. 3348-3354.

b. Picard Beaudoin, A. et M. Coussa Jandl. (2003). *Pierre Deslongchamps : le ryanodol*, <mendeleiev.cyberscol.qc.ca/chimisterie/2002-2003/APicard.html> (page consultée le 8 mai 2012).

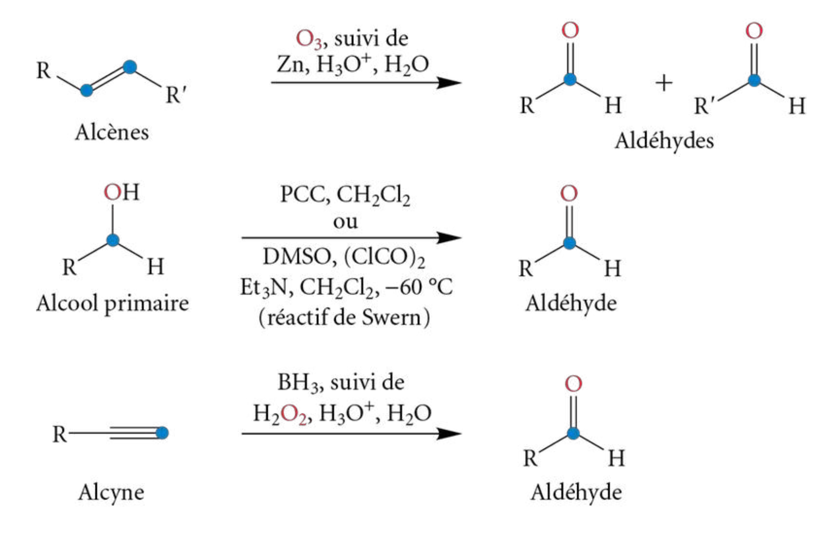
c. Hémond, É. (2012). *Pierre Deslongchamps*, <www.usherbrooke.ca/prix/recipiendaires/pierre-deslongchamps> (page consultée le 6 juin 2012).

RÉSUMÉ

Notions essentielles (sections 1.1 à 1.3, et 1.6)

- Le aldéhydes (RCHO ou H_2CO) et les cétones (RCOR′) sont caractérisés par un groupement carbonyle dans lequel l'atome de carbone hybridé sp^2 est lié à un atome d'oxygène par une liaison σ et une liaison π (C═O). Le groupement carbonyle est fortement polarisé en raison de la présence d'une charge partielle positive sur le carbone et d'une charge partielle négative sur l'oxygène.
- Pour la nomenclature, la fonction aldéhyde a préséance sur la fonction cétone. Ces deux fonctions ont toutefois préséance sur les fonctions alcool, alcène, alcyne, éther et halogénure.
- La forte polarité du groupement carbonyle des aldéhydes et des cétones entraîne des points de fusion et d'ébullition supérieurs à ceux des alcanes, mais inférieurs à ceux des alcools (pour des masses molaires comparables). Leur hydrosolubilité est comparable aux alcools en raison de la formation de ponts hydrogène avec des molécules d'eau.
- Les aldéhydes et les cétones subissent principalement des réactions d'addition nucléophile sur le groupement carbonyle. Ce type de réaction peut se faire de manière irréversible avec un nucléophile fort, ou de manière réversible avec un nucléophile faible et une catalyse acide.
- La réactivité des aldéhydes et des cétones par rapport à un nucléophile est influencée par l'effet de résonance et des facteurs d'ordre stérique et inductif. Ces deux derniers facteurs expliquent la plus grande réactivité des aldéhydes par rapport aux cétones.

Préparation des aldéhydes (section 1.4)



Préparation des cétones (section 1.4)

Alcène → Cétones
O_3, suivi de Zn, H_3O^+, H_2O
ou O_3, suivi de H_2O_2, H_3O^+
ou $KMnO_4$, H_3O^+, H_2O, Δ

R, R′, R″, R‴ ; R′ + R″ R‴

Alcool secondaire → Cétone
PCC, CH_2Cl_2
ou
$KMnO_4$ conc.,
Δ, H_3O^+, H_2O
ou
CrO_3, H_2SO_4, acétone
(réactif de Jones)

OH ; R R′ ; O ; R R′

Alcyne → Cétone
H_3O^+, H_2O, $HgSO_4$

R ; O ; R CH_3

Oxydation des aldéhydes (section 1.5)

Aldéhyde → Acide carboxylique
$K_2Cr_2O_7$, H_2SO_4
ou
$KMnO_4$ conc., Δ, H_3O^+, H_2O
ou
Ag_2O
ou
CrO_3, H_2SO_4, acétone
(réactif de Jones)

O ; R H ; O ; R OH

Réduction des aldéhydes et des cétones (section 1.6)

Aldéhyde ou cétone → Alcool
$NaBH_4$, EtOH, H_2O
suivi de H_3O^+, H_2O
ou
$LiAlH_4$, éther anhydre
suivi de H_3O^+, H_2O
ou
H_2 (forte pression)
Pd/C

O ; R R′ ; OH ; R R′

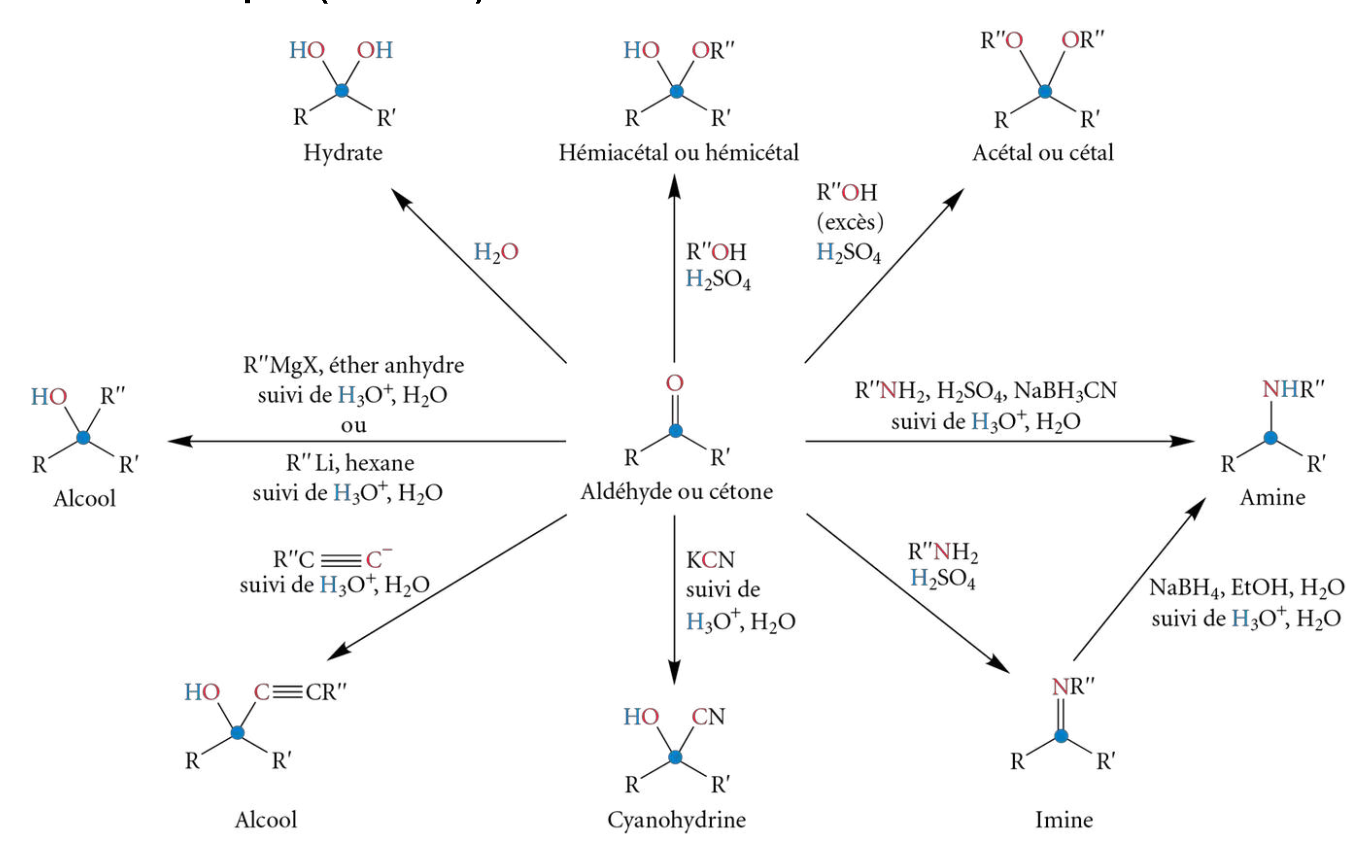
Aldéhyde ou cétone → Alcane
ZnHg, HCl conc.
(réduction de Clemmensen)
ou
NH_2NH_2, KOH, Δ
(réduction de Wolff-Kishner)

O ; R R′ ; R R′

Aldéhyde ou cétone → Thioacétal ou thiocétal → Alcane
$HSCH_2CH_2SH$
H_2SO_4
Ni de Raney

O ; R R′ ; S S ; R R′ ; R R′

Addition nucléophile (section 1.6)



Condensation aldolique (section 1.7)

Aldéhyde ou cétone — NaOH, H_2O → Aldol — NaOH, Δ ou H_2SO_4, Δ → Aldéhyde ou cétone α,β-insaturés

Halogénation en α d'un aldéhyde ou d'une cétone (section 1.7)

Aldéhyde ou cétone — Br_2, CH_3COOH → Aldéhyde ou cétone α-halogénés

Tests chimiques pour détecter un aldéhyde ou une méthylcétone (sections 1.5 et 1.7)

Nom du test	Groupe fonctionnel présent	Réactifs	Observations en présence d'un test positif
Tollens	Aldéhyde	$Ag(NH_3)_2^+$, OH^-	Miroir d'argent (Ag)
Fehling	Aldéhyde	Cu^{2+}, OH^-	Précipité rouge (Cu_2O)
Haloforme	Méthylcétone (ou éthanal)	I_2, OH^-	Précipité jaune (CHI_3)

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES



Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de décrire les caractéristiques structurales et les propriétés physiques des aldéhydes et des cétones ;
- de nommer les aldéhydes et les cétones ;
- d'expliquer la réactivité des aldéhydes et des cétones ;
- de décrire les tests chimiques et spectroscopiques qui permettent de distinguer les aldéhydes des cétones ;
- de prévoir les produits obtenus et les conditions expérimentales nécessaires durant les réactions suivantes sur les aldéhydes et les cétones :
  - réduction (en alcool),
  - réduction (en alcane),
  - oxydation,
  - addition d'eau,
  - addition d'alcool,
  - addition d'amines primaires et de leurs dérivés,
  - amination réductrice,
  - addition d'ion cyanure,
  - addition d'ion acétylure,
  - addition d'organomagnésien et d'organolithien,
  - condensation aldolique,
  - halogénation en position α ;
- d'illustrer les mécanismes réactionnels des réactions suivantes sur les aldéhydes et les cétones :
  - réduction (en alcool),
  - addition d'eau,
  - addition d'alcool,
  - amination réductrice,
  - addition d'ion cyanure,
  - addition d'ion acétylure,
  - addition d'organomagnésien et d'organolithien,
  - condensation aldolique,
  - halogénation en position α ;
- d'expliquer la stabilisation des ions énolates par résonance ;
- de déterminer la structure d'un aldéhyde ou d'une cétone à l'aide de ses propriétés physiques et chimiques caractéristiques ;
- de concevoir (séquence des étapes et conditions réactionnelles de chacune) la synthèse d'un aldéhyde ou d'une cétone en se servant des réactions étudiées dans ce chapitre, ainsi que des réactions caractéristiques des alcanes, des alcènes, des alcynes, des composés aromatiques, des dérivés halogénés, des alcools et des éthers.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Nomenclature des aldéhydes et des cétones

1.25 Nommez les aldéhydes et les cétones suivants.

a) O O

b) CHO

c) Br, CHO, OCH_3

d) O

e) O

f) OH, O, H

g) HO, O

h) CHO

i) O, H, O

1.26 Dessinez la structure des aldéhydes et des cétones suivants.

a) 4-bromopentan-2-one
b) 3-oxocyclopentanecarbaldéhyde
c) *m*-iodobenzaldéhyde
d) 5-méthoxypentane-2,3-dione
e) cyclopenta-2,4-diènone
f) (4*R*)-3-cyclopropyl-5-hydroxy-4-méthylpentanal
g) 3-chloro-5-hydroxy-2-phénylcyclohexanecarbaldéhyde
h) (3*E*)-2-*sec*-butyl-3-méthyl-6-phénylhept-3-ènedial

Propriétés physiques des aldéhydes et des cétones

1.27 Pour chaque paire de composés suivants, quel composé possède le point d'ébullition le plus élevé ? Justifiez brièvement votre choix.

a) cyclopentanone et méthylcyclopentane
b) butane-1,4-diol et butane-1,4-dial
c) 4-méthylbenzaldéhyde et 4-propylbenzaldéhyde
d) 2,2-diméthylpropanal et pentanal

1.28 Parmi les deux molécules suivantes, pentane-2,4-dione et 4-méthylpentan-2-one, déterminez celle qui est la plus hydrosoluble et expliquez votre choix.

Préparation des aldéhydes et des cétones

1.29 Écrivez une équation pour la synthèse du composé O par :

a) oxydation d'un alcool ;
b) hydratation d'un alcyne ;
c) ozonolyse d'un alcène ;
d) réaction de Friedel-Crafts.

1.30 Déterminez les substances A à J dans les réactions suivantes.

a) OH OH OH — PCC, CH_2Cl_2 → **A**

b) **B** — 1) O_3 2) **C**, H_3O^+ → O H O H

c) O — 1) O_3 2) H_2O_2, H_3O^+ → **D** + **E** + H_2O

d) + **F** — **G** → O + HCl

e) **H** — 1) BH_3 2) H_2O_2, OH^- → H O

f) **I** Diyne — **J** → O O + O O

Oxydation des aldéhydes

1.31 Déterminez les substances A à E dans les réactions suivantes.

a) O H — $KMnO_4$ conc. Δ, H_3O^+, H_2O → CH_3COOH + **A**

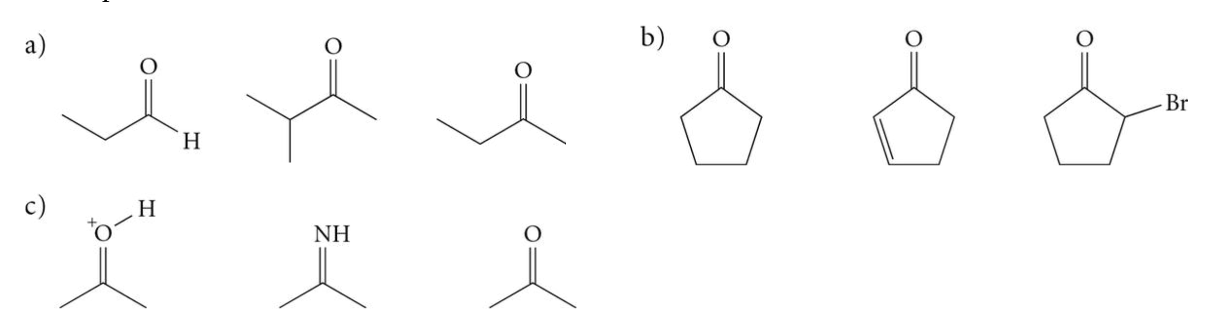
b) CHO O — Ag_2O → **B**

c) O O H — CrO_3 H_2SO_4, acétone → **C**

d) **D** — Cu^{2+}, OH^- → O O^- + **E**

Addition nucléophile

1.32 Dans chaque groupe, classez les molécules par ordre de réactivité croissante lorsqu'il y a addition d'un nucléophile.



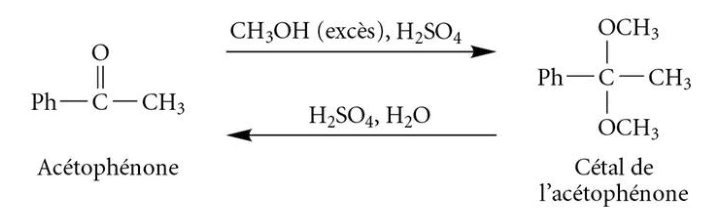
1.33 Du propanal (CH_3CH_2CHO) est dilué dans l'eau enrichie avec l'isotope lourd ^{18}O ($H_2{}^{18}O$). Après un certain temps, le produit suivant est observé :

$$H_3C-CH_2-\overset{\overset{^{18}O}{\|}}{C}-H$$

Expliquez sa formation.

1.34 Donnez la structure obtenue au cours des réactions suivantes.
a) Une mole de propanal avec une mole d'éthanol, en milieu acide.
b) Une mole de 3-méthylheptanal avec deux moles de propan-1-ol, en milieu acide.
c) Une mole de cyclopentanone avec une mole de cyclobutanol, en milieu acide.
d) Une mole de propanone avec une mole de propane-1,3-diol, en milieu acide.

1.35 Soit les réactions illustrées ci-dessous.



a) Proposez un mécanisme pour la formation du cétal à partir de l'acétophénone et du méthanol en milieu acide (réaction vers la droite).
b) Proposez un mécanisme de l'hydrolyse du cétal en milieu acide pour régénérer l'acétophénone (réaction vers la gauche).

1.36 Donnez les produits de la condensation, en milieu acide, de la butanone avec :
a) l'ammoniac ; b) l'aminoéthane ; c) l'hydroxylamine ;
d) l'hydrazine ; e) la phénylhydrazine ; f) le semicarbazide.

1.37 Complétez l'équation et proposez un mécanisme pour la réaction entre le cyclopentanecarbaldéhyde et la phénylhydrazine en milieu acide (H_2SO_4).

$$C_5H_9-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-H \; + \; NH_2-NH-Ph \; \xrightleftharpoons{H_2SO_4}$$

1.38 Quelle combinaison de composé carbonylé et d'organolithien faudrait-il employer dans l'hexane pour créer, après hydrolyse acide, les composés suivants ?
a) 2-méthylpropan-2-ol b) heptan-2-ol c) cyclohexan-1-ol

1.39 Pour la transformation suivante :

Br–CH₂CH₂CH(CH₃)CHO ⟶ CH₃CH₂CH₂CH₂CH(CH₃)CHO

a) proposez une synthèse impliquant un réactif de Grignard de votre choix en protégeant la fonction aldéhyde ;
b) quel produit serait obtenu si le produit de départ réagissait directement avec un excès du réactif de Grignard utilisé en a), suivi d'une hydrolyse acide ?

1.40 Déterminez l'aldéhyde (ou la cétone) et le sel d'alcyne qui créent, après hydrolyse en milieu acide et hydrogénation, les alcools suivants.

a) OH

b) OH

c) OH

d) OH, OCH_3

1.41 Complétez les réactions suivantes en déterminant les produits A à T.

a) H, O — CH_3OH (excès), H_2SO_4 ⇌ **A** + H_2O

b) OMe, OMe — H_3O^+, H_2O ⇌ **B** + 2 **C**

c) F_3C–CHO (O, H) — H_3O^+, H_2O ⇌ **D**

d) O, OH + OH — H_2SO_4 ⇌ **E** + H_2O

e) HO, OH, OH + O — H_2SO_4 ⇌ **F** + **G** + H_2O

f) **H** + **I** — H_2SO_4 ⇌ S, S + H_2O
Ni de Raney ↓
J

g) + —NH_2 $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$ **K** + H_2O

1) $NaBH_4$, EtOH, H_2O
2) H_2O, H_3O^+

L

h) **M** $\xrightleftharpoons{H_2SO_4}$ N + H_2O

i) O O H $\xrightarrow[OH^-, \Delta]{NH_2NH_2 \text{ (excès)}}$ **N** + 2 N_2

j) **O** + KCN $\xrightarrow{\text{Suivi de } H_2SO_4}$ OH CN

k) MgBr + O $\xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+, H_2O]{\text{Éther anhydre}}$ **P**

l) Br H O $\xrightarrow[\text{Éther anhydre}]{Mg}$ [**Q**] $\xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+, H_2O]{\text{Éther anhydre}}$ **R**

1.42 Proposez un mécanisme pour les réactions d), h), j) et k) de l'exercice 1.41.

1.43 La **frambinone**, un composé carbonylé extrait des framboises, est utilisée comme agent parfumant. Récemment, des chercheurs japonais ont découvert qu'elle « brûle » les gras d'origine animale, tout comme la capsaïcine des piments, ce qui en fait un candidat intéressant pour la création d'une pilule antiobésité.

O HO

a) À partir de quel alcool cette cétone pourrait-elle être obtenue par oxydation ?
b) Quel produit est obtenu si la frambinone est soumise à une réaction avec de l'éthane-1,2-dithiol en milieu acide, puis à l'action du nickel de Raney ?
c) De quel alcène la frambinone pourrait-elle provenir si celui-ci avait été soumis à une ozonolyse réductrice et que l'autre composé carbonylé produit était de la cyclohexanone ?

1.44 Le traitement du *Z*-butènedial par un excès de méthanol en milieu acide crée un composé hétérocyclique représenté ci-dessous. Proposez un mécanisme pour cette transformation.

OHC CHO $\xrightleftharpoons[H_2SO_4]{CH_3OH \text{ (excès)}}$ H_3CO O OCH_3 + H_2O

1.45 Le petit scolyte européen de l'orme (*Scolytus multistriatus*) est un insecte qui a été signalé pour la première fois au Canada en 1946. Il affaiblit et, ultimement, décime de grandes populations de ces arbres en creusant des galeries et en introduisant des champignons (*Ophiostoma ulmi* et *O. novo-ulmi*) qui causent la maladie hollandaise de l'orme. Les scolytes de cette espèce communiquent entre eux en utilisant une phéromone, le 4-méthylheptan-3-ol, représentée ci-dessous sous sa bonne configuration.

OH

a) Combien de stéréoisomères cette phéromone possède-t-elle ?
b) Quelle est la configuration de chacun des carbones stéréogéniques de la phéromone ?
c) Quelles combinaisons d'aldéhyde (ou cétone) et d'organomagnésien auraient pu être utilisées pour la synthétiser ?

1.46 Un autre scolyte, le scarabée *Dendroctonus frontalis Zimmermann*, décime les forêts de pins du sud des États-Unis selon un procédé similaire. Pour communiquer, les individus de cette espèce utilisent comme signal d'agrégation la **(+)-frontaline**, dont la structure est représentée ci-dessous.

O
O

(+)-frontaline

a) Quelle est la configuration de chacun des carbones stéréogéniques de la (+)-frontaline ?
b) La (+)-frontaline est un cétal résultant de la condensation intramoléculaire d'un groupement fonctionnel cétone et de deux groupements fonctionnels alcools. Dessinez la structure du composé de départ contenant ces groupements.
c) Quel produit est obtenu lorsque le composé représenté en b) est traité par une solution aqueuse concentrée de $KMnO_4$ à chaud et en milieu acide ?

1.47 Quelles sont les conditions réactionnelles pour réaliser les transformations suivantes ?

O A OH

C B

OH O

1.48 Déterminez les substances A à D dans les réactions suivantes.

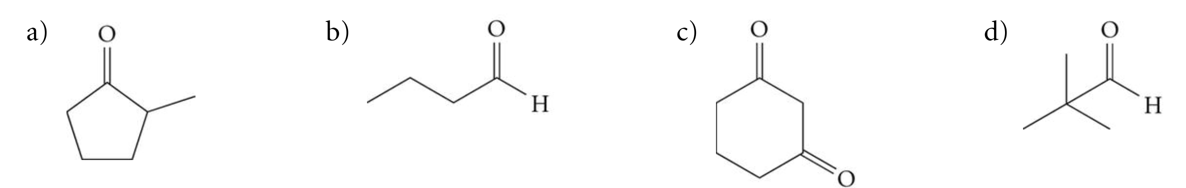
a) A (bandes d'absorption IR dans la région 2900-2700 cm^{-1}) —B, Éther anhydre, suivi de H_3O^+, H_2O→ OH

b) O, CHO —1) $NaBH_4$, EtOH, H_2O; 2) H_3O^+, H_2O→ **C**

c) H, O, O, H —ZnHg, HCl conc.→ **D**

Réactions en position α du groupe carbonyle des aldéhydes et des cétones

1.49 Pour chacun des composés suivants :



i) déterminez tous les hydrogènes acides ;
ii) dessinez les structures pour toutes les formes énoliques possibles.

1.50 La forme énolique de la vitamine C est particulièrement stable. Expliquez cette affirmation.

Forme cétonique de la vitamine C (< 1 %) ⇌ Forme énolique de la vitamine C (> 99 %)

1.51 Déterminez les substances A à F dans les réactions suivantes.

a) (CH$_3$)$_2$CHCH$_2$CHO $\xrightarrow{H_2O,\ OH^-}$ **A**

b) PhCOCH$_3$ + PhCHO $\xrightarrow[\Delta]{H_2O,\ OH^-}$ **B**

c) cyclopentyl-CHO $\xrightarrow{Br_2,\ CH_3COOH}$ **C**

d) cyclopentyl-COCH$_3$ $\xrightarrow{Br_2,\ OH^-}$ **D** + $CHBr_3$

e) **E** $\underset{}{\overset{H_2O,\ OH^-}{\rightleftharpoons}}$ (CHO, OH, cyclopentane méthylé) + **F**

1.52 Proposez un mécanisme pour la réaction b) de l'exercice 1.51. Déterminez, sous la structure correspondante, l'ion énolate, l'aldol et la cétone α,β-insaturée.

1.53 Le traitement d'un composé dicarbonylé par une solution aqueuse basique, suivi d'un chauffage en milieu acide, crée de la 4,4-diméthylcyclopent-2-énone, une cétone α,β-insaturée. Quel est le nom de ce composé ?

1.54 La butane-2,3-dione (diacétyle) est un liquide instable qui forme des cristaux après un certain temps. Leur analyse montre qu'ils contiennent un composé résultant d'une condensation aldolique entre deux molécules de butane-2,3-dione, suivie de la formation intramoléculaire d'un hémicétal. Quelle est la structure de ce composé ?

Exercices d'intégration

1.55 La communication entre animaux de même espèce implique souvent l'utilisation de messagers chimiques appelés « phéromones ». Dans le cas des crocodiles, par exemple, la dianeackerone (nommée ainsi en l'honneur de **Diane Ackerman** [1948-…], célèbre naturaliste et poète américaine, qui a notamment écrit *Le livre des sens* [1990]) remplit ce mandat, mais uniquement pour les individus adultes : les sécrétions des crocodiles immatures ne renferment pas cette substance.

O

dianeackerone

a) Quels produits organiques sont obtenus en réduisant cette molécule avec $NaBH_4$, en soumettant le produit de réduction à un milieu acide chaud et en traitant le composé obtenu par une ozonolyse oxydante?
b) Quelle est la couleur de la solution obtenue lorsque la dianeackerone est soumise au réactif de Fehling?
c) Quels produits organiques sont obtenus lorsque la dianeackerone réagit avec de l'iode en milieu basique (OH^-)?
d) Une analyse plus poussée a démontré que les individus de l'espèce possèdent des proportions variables de stéréoisomères (3*S*,7*S*) et (3*S*,7*R*) de la dianeackerone. Dessinez la structure de ces deux diastéréoisomères.

1.56 Dans les séquences de réactions suivantes, nommez les substances désignées.

a)

A —(PCC, CH_2Cl_2)→ **B** —($PhNHNH_2$, H_2SO_4)→ (N–NH–Ph hydrazone du cyclobutane)

A —($SOCl_2$)→ **C**

C —($NaNH_2$, NH_3 (*l*))→ **D**

B et **D** —(H_2SO_4)→ **E** —(1) $NaBH_4$, EtOH, H_2O; 2) H_3O^+, H_2O)→ **F**

b)

A —(1) BH_3; 2) H_2O_2, OH^-)→ **B** —($HSCH_2CH_2SH$, H_2SO_4)→ **C** —(Ni de Raney)→ **D**

B —(1) OH^-, H_2O; 2) H_2SO_4, Δ)→ (aldéhyde, CHO)

CHO —(H_2 (excès), Forte pression, Pd/C)→ **F**

CHO —(Ag_2O)→ **E**

F —(H_2SO_4)→ **J** + H_2O

F —(H_2SO_4, Δ)→ **G**

G —(1) O_3; 2) H_2O_2, H_3O^+)→ **H** + CO_2 + H_2O

H —(1) KCN; 2) H_3O^+, H_2O)→ **I**

1.57 Proposez une synthèse pour les composés suivants en utilisant le propan-1-ol comme unique substrat organique de départ.

a) OH

b) OH OH

c) O O

d) H O

1.58 Effectuez les transformations ci-dessous en utilisant seulement les réactifs de départ comme composés organiques.

a) OH → OH

b) → OH COOH

c) Cl → OH

d) O → O

e) Br → OH

2 Glucides

Élément de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines et glucides.

cheneliere.ca/chimieorganique WWW

› Mots clés

La cellulose (un polysaccharide de glucose) est la principale composante des structures végétales.

cellulose

Pour une majorité de gens, le mot « glucide » est souvent synonyme de goût sucré et de calories en trop. Ces gens ont raison… en partie. Les glucides sont présents dans d'innombrables substances dont la majorité n'a nullement le goût sucré. Ils sont des nutriments essentiels à toute forme de vie (réserve et production d'énergie). Sous forme d'amidon, ils sont des constituants de plusieurs aliments consommés quotidiennement tels que les pommes de terre, les pâtes, le riz et les farines. Sous forme de cellulose, ils font partie intégrante de la végétation qui nous entoure. Plusieurs étoffes servant à la confection de nos vêtements (notamment le coton, la rayonne, le lin, le chanvre) sont constituées exclusivement de cellulose. Et que dire de la cellulose dans l'industrie du bois et des pâtes et papiers ? Il serait difficile d'imaginer notre vie actuelle sans bois, carton ou papier. Sur le plan biologique, la base de la vie telle qu'elle est connue serait impensable sans l'existence de l'ADN et de l'ARN, dont les structures comprennent deux glucides absolument indispensables : le 2-désoxy-D-ribose et le D-ribose. Il ne faut pas oublier non plus l'importance des glucides dans plusieurs secteurs, notamment dans l'industrie pharmaceutique (médicaments, formulations), l'industrie des cosmétiques (produits de beauté, anti-âge), le domaine médical (imagerie nucléaire) et la bioénergie.

Ce chapitre traite donc de la structure et des réactions chimiques apparentées aux glucides.

2.1 Définition et classification des glucides

Le **sucre** (appelé aussi **sucre de table** ou **saccharose**) a longtemps désigné la substance de saveur agréable extraite de la canne à sucre. Cependant, à partir du XVIII[e] siècle, d'autres substances ayant un goût sucré ont été isolées, et ces substances ont été désignées sous le vocable « sucres ». Au XIX[e] siècle, le perfectionnement des méthodes d'analyse montra que ces « sucres » avaient souvent une formule générale du type $C_n(H_2O)_n$ ou $C_n(H_2O)_{n-1}$, et ils furent baptisés historiquement **hydrates de carbone**. Ce nom ne s'applique toutefois pas à tous les « sucres », puisque certains contiennent d'autres hétéroatomes, comme l'azote ou le phosphore, par exemple, de sorte que les termes **glucide** ou **saccharide** ont finalement été adoptés.

Tous les glucides sont produits biologiquement par les plantes au moyen de la photosynthèse. Les plantes absorbent de l'eau et le dioxyde de carbone (CO_2) de l'atmosphère pour les transformer, sous l'action de la lumière solaire et de la chlorophylle (un catalyseur), en glucides et en oxygène gazeux (*voir la figure 2.1*). Ces glucides sont une source indispensable d'énergie pour le monde végétal et animal.

Figure 2.1
Synthèse naturelle des glucides par la photosynthèse

$$x\,CO_2 + y\,H_2O \xrightarrow[\text{Chlorophylle}]{\text{Lumière solaire}} \underset{\text{Glucides}}{C_x(H_2O)_y} + x\,O_2$$

Les glucides naturels se trouvent majoritairement sous forme de polysaccharides, et minoritairement sous forme d'oligosaccharides et de monosaccharides. Les **polysaccharides** sont de très longues chaînes comprenant des centaines, voire des milliers d'unités de base, les **monosaccharides**. Les **oligosaccharides** sont des petites chaînes contenant de 2 à 10 unités de monosaccharides. Les polysaccharides et les oligosaccharides peuvent être hydrolysés en unités de base. À titre d'exemple, l'amidon (polysaccharide) est hydrolysé en maltose (disaccharide), puis en glucose (monosaccharide). La cellulose (polysaccharide) est hydrolysée en cellobiose (disaccharide), puis en glucose (monosaccharide). L'amidon et la cellulose sont donc deux polysaccharides constitués d'un seul et même monosaccharide, le glucose (*voir la figure 2.2*). Les différences entre ces deux polysaccharides sont présentées dans la section 2.7 (*voir p. 93*).

Figure 2.2
Hydrolyse des polysaccharides en oligosaccharides et en monosaccharides

$$\underset{\text{amidon (polysaccharide)}}{(C_{12}H_{20}O_{10})_n} \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\,H_2O} \underset{\text{maltose (disaccharide)}}{C_{12}H_{22}O_{11}} \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\,H_2O} \underset{\text{glucose (monosaccharide)}}{C_6H_{12}O_6}$$

$$\underset{\text{cellulose (polysaccharide)}}{(C_{12}H_{20}O_{10})_n} \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\,H_2O} \underset{\text{cellobiose (disaccharide)}}{C_{12}H_{22}O_{11}} \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\,H_2O} \underset{\text{glucose (monosaccharide)}}{C_6H_{12}O_6}$$

Les monosaccharides sont des composés polyhydroxylés comportant soit une fonction aldéhyde, soit une fonction cétone. La longueur de la chaîne varie généralement de trois à six carbones. La terminaison « -ose » caractérise le nom des monosaccharides (p. ex. : glucose, fructose, arabinose). Ils sont classés en fonction de leur nombre de carbones (p. ex. : triose (3 C), tétrose (4 C), pentose (5 C) et hexose (6 C)) et de la nature de leur groupement carbonyle (aldose pour les aldéhydes et cétose pour les cétones). En fusionnant ces deux concepts, les combinaisons suivantes sont obtenues : aldotriose (aldéhyde, 3 C), cétotétrose (cétone, 4 C), cétopentose (cétone, 5 C), aldohexose (aldéhyde, 6 C) et ainsi de suite. La présence de groupes fonctionnels alcools et aldéhyde ou cétone sur une même molécule permet souvent la formation d'hémiacétals (ou hémicétals) cycliques. La formation des cycles à cinq ou à six chaînons est favorisée, puisque les tensions de cycle sont minimales. Ainsi, la chimie des glucides s'explique par les réactions étudiées précédemment pour les alcools (*voir* Chimie organique 1, *chapitre 10*) et les aldéhydes ou cétones (*voir le chapitre précédent*).

2.2 Formes linéaires des monosaccharides et projections de Fischer

Les plus simples des monosaccharides sont le glycéraldéhyde et le dihydroxypropanone (dihydroxyacétone). Le glycéraldéhyde est un aldotriose possédant un centre stéréogénique. Il peut exister sous forme de deux énantiomères, soit le *R* ou le *S* (images miroir, aussi appelées « images spéculaires »). Le dihydroxypropanone (un cétotriose) ne possède pas de centre stéréogénique (*voir la figure 2.3*).

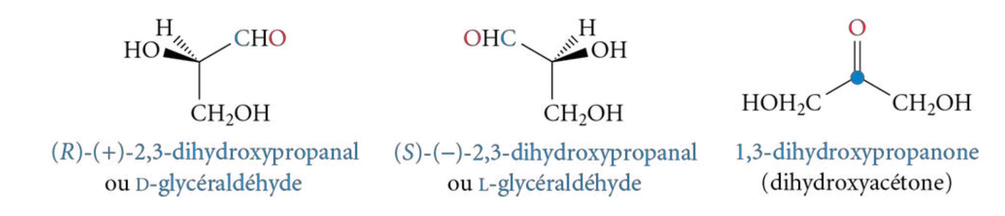


Figure 2.3
Structures du glycéraldéhyde et du dihydroxyacétone

L'énantiomère naturel du glycéraldéhyde est optiquement actif et dextrogyre (+), puisque une solution de glycéraldéhyde fait tourner la lumière polarisée dans le sens des aiguilles d'une montre. En 1906, avant l'entrée en vigueur du système *R*/*S*, le descripteur D a été assigné au (+)-glycéraldéhyde, et le descripteur L à l'autre configuration. Tous les autres monosaccharides (aldoses et cétoses) issus du D-(+)-glycéraldéhyde naturel ont été assignés à cette même série D. La structure du D-(+)-glycéraldéhyde a aussi été assignée arbitrairement à l'isomère *R*, mais ce n'est qu'en 1951 que sa configuration a été établie avec certitude (par diffraction aux rayons X) comme étant réellement de configuration *R*.



Emil Hermann Fischer (1852-1919), prix Nobel de chimie 1902

Les monosaccharides sont habituellement représentés par des **projections de Fischer**. Cette projection est une combinaison de traits perpendiculaires dans laquelle les traits verticaux symbolisent des liaisons projetées vers l'arrière, alors que les traits horizontaux sont des liaisons projetées vers l'avant. Par convention, la chaîne carbonée est dessinée en position verticale avec la fonction la plus oxydée (l'aldéhyde ou la cétone) placée en haut. Pour les aldoses, le carbone portant la fonction aldéhyde est numéroté C1, alors que pour les cétoses, le carbone de la fonction cétone est numéroté C2. En pivotant le D-(+)-glycéraldéhyde de façon à orienter la fonction OH à droite et vers l'avant, la projection de Fischer est obtenue (*voir la figure 2.4*).

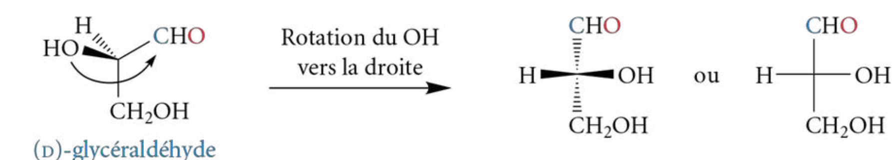


Figure 2.4
Projection de Fischer du D-(+)-glycéraldéhyde

La figure 2.5 montre les projections de Fischer pour le glucose (aldohexose) et le fructose (cétohexose), ainsi que la numérotation de la chaîne carbonée.

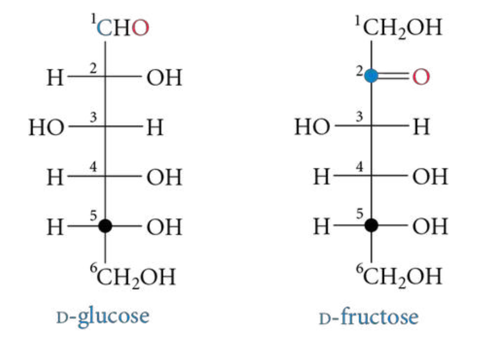


Figure 2.5
Projections de Fischer pour le D-glucose (un aldohexose) et le D-fructose (un cétohexose)

Les projections de Fischer servent à représenter les structures des monosaccharides en chaînes ouvertes, mais elles ne représentent pas la conformation la plus stable. Cette conformation est complètement éclipsée et il faut effectuer plusieurs rotations autour des liens carbone-carbone pour obtenir une conformation décalée, la conformation la plus stable (*voir la figure 2.6*) (un modèle moléculaire sera très utile).

Figure 2.6
Conformères éclipsé et décalé du D-glucose

D-glucose
Projection de Fischer

Conformation éclipsée

Rotations multiples autour des liens simples C—C

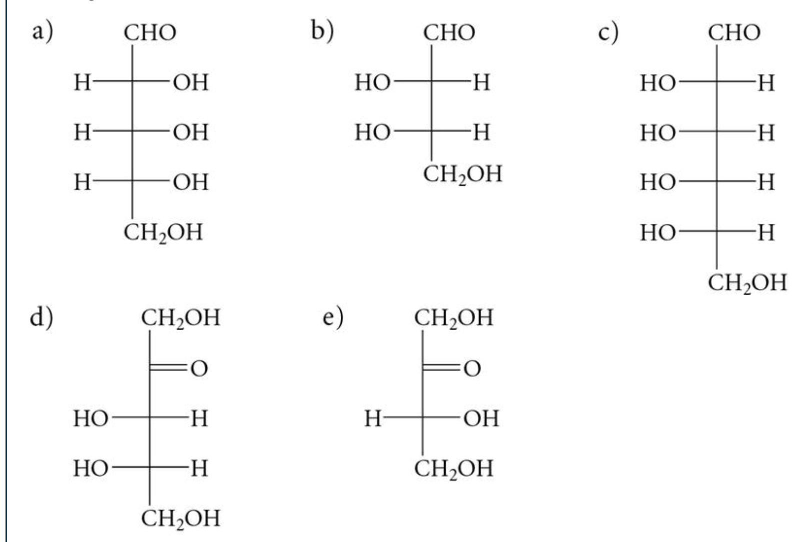
Conformation décalée

Il est facile de déterminer la configuration D ou L d'un monosaccharide à partir d'une projection de Fischer. Si l'orientation du OH sur l'avant-dernier carbone de la chaîne est à droite, ce monosaccharide appartient à la série D. Si l'orientation de ce OH est à gauche, le monosaccharide appartient à la série L. La figure 2.7 montre les projections de Fischer de plusieurs monosaccharides et leurs configurations (D ou L).

Figure 2.7
Exemples de monosaccharides de configuration D ou L

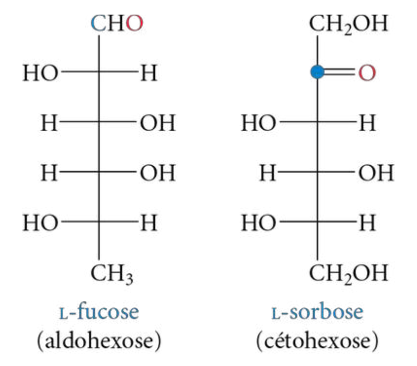
L-aldohexose   D-aldopentose   D-cétopentose   D-aldotétrose   L-cétotétrose

Exercice 2.1 Nommez les monosaccharides suivants en utilisant le nom général qui précise la fonction carbonylée, le nombre de carbones et la configuration D ou L.



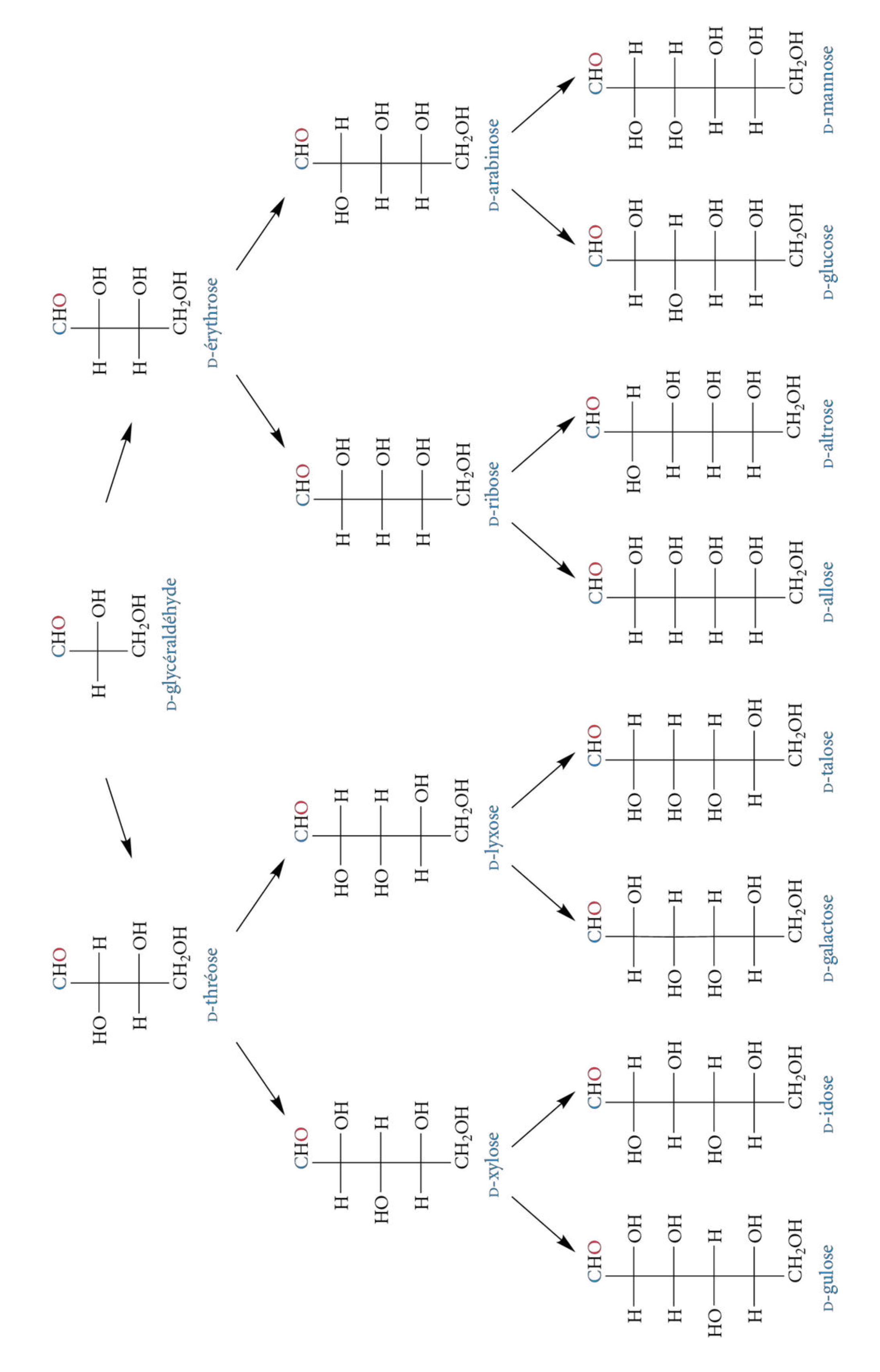
La majorité des monosaccharides produits par la nature sont de configuration D. Il n'existe que de rares exceptions dont la configuration naturelle est L, par exemple le L-fucose et le L-sorbose (*voir la figure 2.8*).

Figure 2.8
Deux monosaccharides naturels de configuration L



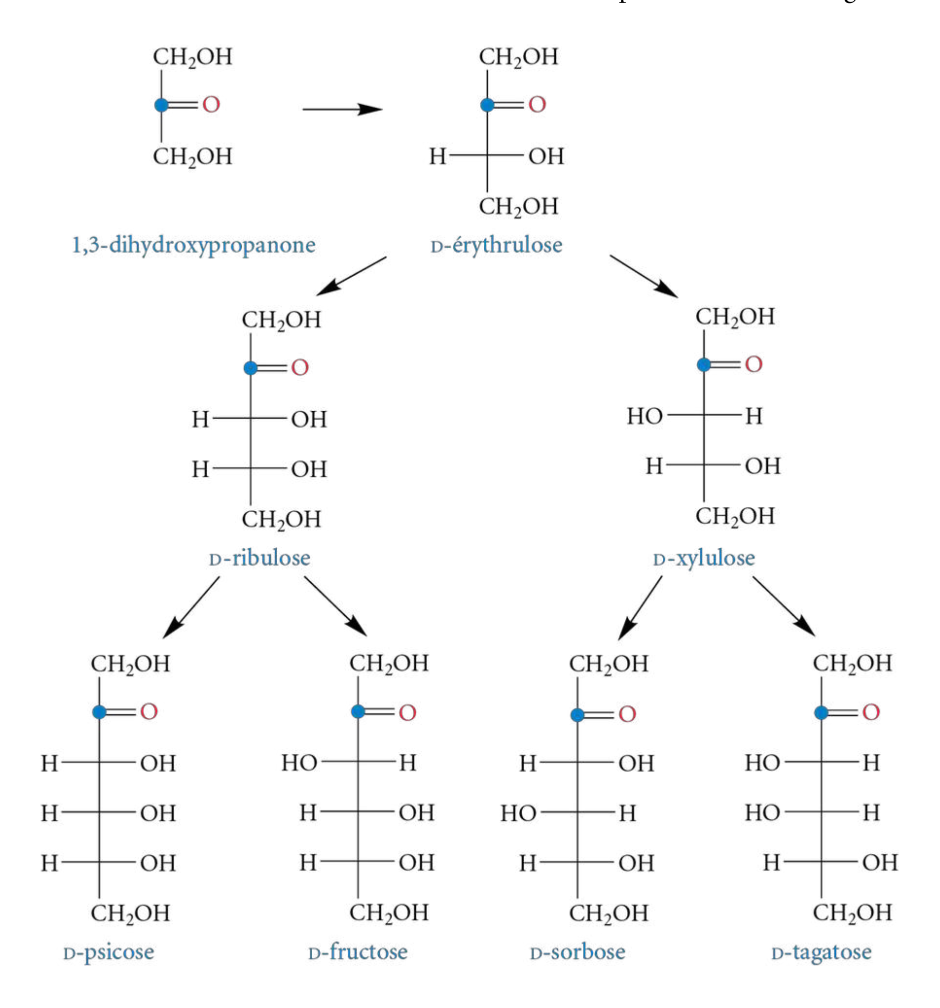
Les aldotétroses, les pentoses et les hexoses possèdent respectivement deux, trois et quatre centres stéréogéniques. En appliquant la règle 2^n où n = nombre de carbones stéréogéniques, il y a 4 stéréoisomères pour les aldotétroses, 8 stéréoisomères pour les aldopentoses et 16 stéréoisomères pour les aldohexoses. Les structures de tous les aldoses de la série D sont présentées dans la figure 2.9.

Figure 2.9 Aldoses de la série D



Les cétotétroses, les cétopentoses et les cétohexoses possèdent respectivement un, deux et trois centres stéréogéniques. Il y a donc deux stéréoisomères pour les cétotétroses, quatre stéréoisomères pour les cétopentoses et huit stéréoisomères pour les cétohexoses. Les structures des cétoses de la série D sont présentées dans la figure 2.10.

Figure 2.10
Cétoses de la série D



Les aldoses et les cétoses possédant le même nombre de carbones sont des isomères de fonction. Les monosaccharides de chaque série d'aldoses ou de cétoses ayant le même nombre de carbones (p. ex. : les aldohexoses) sont des stéréoisomères. Parmi les stéréoisomères, plusieurs relations sont possibles : les **énantiomères** ont tous les carbones asymétriques de configurations opposées (images miroir), alors que les **diastéréoisomères** ont certains carbones asymétriques de configurations opposées (*voir le chapitre 3 de* Chimie organique 1 *à ce sujet*). Les diastéréoisomères qui ne diffèrent que par la configuration d'un seul centre stéréogénique sont des **épimères**.

Les monosaccharides avec au moins un carbone stéréogénique existent donc sous forme de paire D/L (images miroir). Ainsi, à partir des aldoses et des cétoses de la série D illustrés dans les figures 2.9 (*voir page précédente*) et 2.10, il est facile d'obtenir les structures des monosaccharides de la série L, puisque ce sont des images miroir (*voir la figure 2.11*).

Il ne faut pas déduire que les monosaccharides de série D sont obligatoirement dextrogyres (α_D positifs) et que ceux de la série L sont lévogyres (α_D négatifs). Il n'existe aucune corrélation entre la série (D ou L) et le pouvoir rotatoire des monosaccharides. Un monosaccharide de la série D peut être dextrogyre comme lévogyre et, pour le savoir, il faut déterminer son pouvoir rotatoire expérimentalement. À titre d'exemple, le D-glucose est aussi appelé « dextrose » à cause de son pouvoir rotatoire

positif (α_D = +52°), alors que le D-fructose est appelé «lévulose» à cause de son pouvoir rotatoire fortement négatif (α_D = −92°).

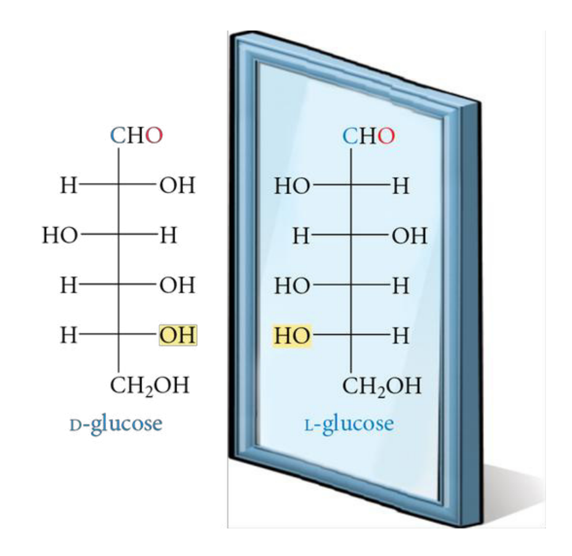


Figure 2.11
Structures du D-glucose et du L-glucose

Exercice 2.2 Dessinez et nommez les paires D/L pour les monosaccharides suivants.

a) galactose b) ribose c) fructose d) ribulose

Exercice 2.3 Quelle est la relation la plus précise (énantiomères, diastéréo-isomères, épimères, isomères de fonction, aucune relation) entre les monosaccharides suivants ? Justifiez votre réponse.

a) D-glucose et L-galactose b) D-ribose et D-fructose c) D-glucose et D-mannose d) L-tagatose et D-tagatose

2.3 Formes cycliques des monosaccharides

Les structures des aldoses (*voir la figure 2.9, p. 63*) et des cétoses (*voir la figure 2.10*) ont été représentées jusqu'à présent sous forme de chaîne linéaire. Or, il est apparu que certains résultats expérimentaux ne concordent pas toujours avec cette forme.

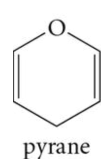
2.3.1 Indices de la présence de formes cycliques

Pour plusieurs monosaccharides tels que les aldohexoses et les cétohexoses, les propriétés spectrales infrarouges démontrent que la fonction carbonyle (aldéhyde ou cétone) est absente (ou très faible). Aussi, un aldéhyde ou une cétone peut réagir avec deux équivalents d'alcool (*voir la section 1.6.4, p. 17*) en milieu acide (catalytique) pour former un acétal ou un cétal, mais dans le cas du glucose, un seul équivalent d'alcool est nécessaire. Finalement, deux formes de D-glucose ont été isolées par cristallisation avec des pouvoirs rotatoires de +112° (forme α) et +19° (forme β) respectivement. En solution aqueuse, le pouvoir rotatoire de la forme α diminue lentement (quelques heures) pour atteindre une valeur de +52°. La forme β montre un phénomène similaire, pour atteindre un pouvoir rotatoire de même valeur, soit de +52°. Ce phénomène, appelé **mutarotation**, a été observé bien avant d'être expliqué.

Ces résultats s'expliquent par le fait que les monosaccharides possèdent des fonctions alcools et aldéhyde ou cétone sur la même molécule pouvant réagir ensemble pour former un hémiacétal ou un hémicétal cyclique, pourvu qu'un cycle à cinq ou à six chaînons puisse être formé. Plusieurs monosaccharides existent sous la forme

Figure 2.12
Structures du furane et du pyrane


furane


pyrane

d'un équilibre entre les formes ouvertes et cycliques, et ils expliquent le phénomène de mutarotation mentionné précédemment. La forme cyclique à six chaînons se nomme **pyranose** (par analogie avec le pyrane), alors que celle à cinq chaînons se nomme **furanose** (par analogie avec le furane) (*voir la figure 2.12*).

2.3.2 Formes cycliques pyranose et furanose

Les pourcentages des formes cycliques pyranose et furanose de plusieurs monosaccharides en solution aqueuse sont décrits dans le tableau 2.1. Sauf exceptions, les aldohexoses, les cétohexoses et les aldopentoses existent principalement sous forme pyranose, alors que les cétopentoses, les aldotétroses et les aldotrioses existent surtout sous forme ouverte. Pour chaque grandeur de cycle, deux formes (α et β) sont également possibles. La formation et les différentes représentations des formes cycliques seront décrites en détail dans la prochaine section pour différents monosaccharides.

Tableau 2.1 Valeurs des formes furanose, pyranose et chaîne ouverte de monosaccharides en solution aqueuse[a]

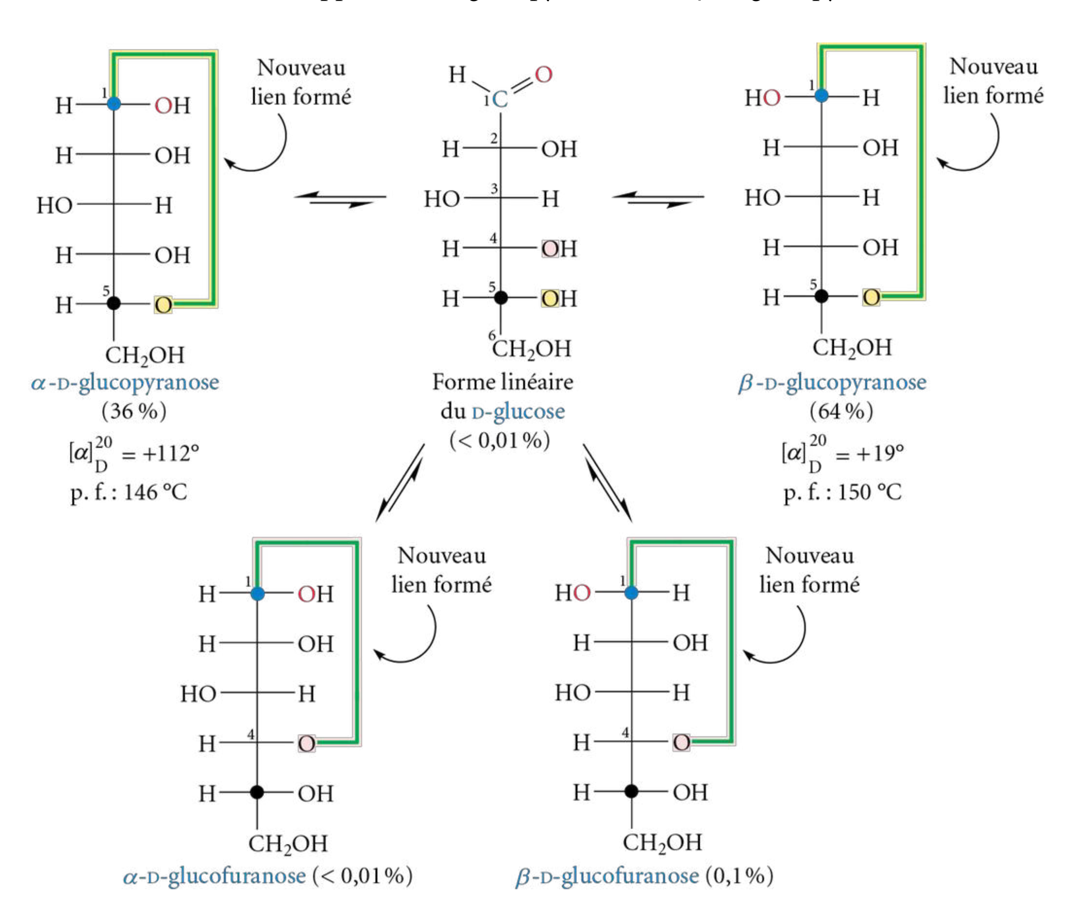
Type	Nom	Forme furanose α (%) / β (%)	Forme pyranose α (%) / β (%)	Chaîne ouverte (%)
Aldohexoses	mannose	< 1 / < 1	67 / 33	–
	glucose	< 1 / < 1	36 / 64	< 1
	altrose	20 / 13	27 / 40	< 1
	allose	5 / 7	18 / 70	< 1
	talose	20 / 11	40 / 29	–
	galactose	2,5 / 3,5	30 / 64	< 0,1
	idose	11,5 / 14,0	38,5 / 36	0,2
	gulose	< 1 / 3	16 / 81	–
Cétohexoses	psicose	39 / 15	22 / 24	–
	fructose	5 / 20	2 / 73	–
	sorbose	2	98	–
	tagatose	1 / 4	79 / 16	–
Aldopentoses	arabinose	2 / 2	61 / 35	–
	ribose	6,5 / 13,5	21,5 / 58,5	< 1
	lyxose	< 1 / < 1	71 / 29	–
	xylose	35 / 65	< 1 / < 1	< 1
Cétopentoses	ribulose	Oui	–	Oui
	xylulose	Oui	–	Oui
Aldotétroses	érythrose	–	–	Oui
	thréose	–	–	Oui

a. Collins, P. M. (dir.) (2005). *Dictionary of Carbohydrates*, Abingdon, Royaume-Uni, Chapman & Hall/CRC Press, 1282 p.

2.3.3 Projections de Fischer, représentations de Tollens et phénomène de mutarotation

Le D-glucose existe en solution aqueuse presque exclusivement sous la forme cyclique de type pyranose. En partant de la projection de Fischer du D-glucose, l'attaque de la fonction OH en C5 sur la fonction aldéhyde en C1 (*voir le mécanisme dans la section 1.6.4, p. 17*) forme un hémiacétal cyclique à six chaînons, soit un pyranose. Cette cyclisation s'indique sur la projection de Fischer en reliant les deux fonctions avec un trait « à angle droit » (ce trait ne représente qu'une seule liaison, les sommets ne sont pas des atomes de carbone). La projection de Fischer cyclisée est appelée **représentation de Tollens** (*voir la figure 2.13*). L'ancien atome de carbone de la fonction aldéhyde devient un nouveau carbone stéréogénique appelé « carbone anomérique ». La fonction hydroxyle (OH) nouvellement formée peut prendre deux orientations possibles, nommées « anomère α » et « anomère β ». L'anomère α est celui dont le OH nouvellement formé est situé du même côté que le OH déterminant la série D (en C5 pour le glucose), alors que l'anomère β est celui opposé à ce OH. La cyclisation donne lieu à deux stéréoisomères appelés « α-D-glucopyranose » et « β-D-glucopyranose ».

Figure 2.13
Formation des hémiacétals cycliques du D-glucose avec les projections de Fischer et les représentations de Tollens

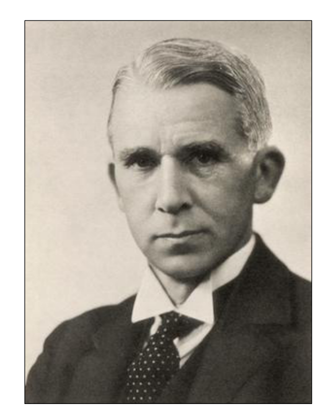


Une cyclisation peut aussi se faire par l'entremise du OH en C4 sur la fonction aldéhyde (en C1), créant cette fois-ci un hémiacétal cyclique à cinq chaînons (furanose). La fonction OH nouvellement formée en C1 peut prendre les orientations α et β assignées précédemment. Cette cyclisation donne lieu à deux autres stéréoisomères, soit le α-D-glucofuranose et le β-D-glucofuranose ; ces derniers sont presque inexistants en solution aqueuse (<1 %).

En solution aqueuse, le D-glucose existe donc sous forme d'un équilibre entre la chaîne ouverte (< 0,01 %) et la forme cyclique pyranose (> 99,8 %). La forme cyclique est constituée à 36 % d'isomère α (+112°) et à 64 % d'isomère β (+19°), ce qui explique le pouvoir rotatoire de +52° observé expérimentalement, soit

(36 % × 112°) + (64 % × 19°) = +52°. Ce phénomène, appelé « mutarotation », est observé pour tous les monosaccharides capables de former des hémiacétals/acétals cycliques à cinq ou à six chaînons.

2.3.4 Projections de Haworth

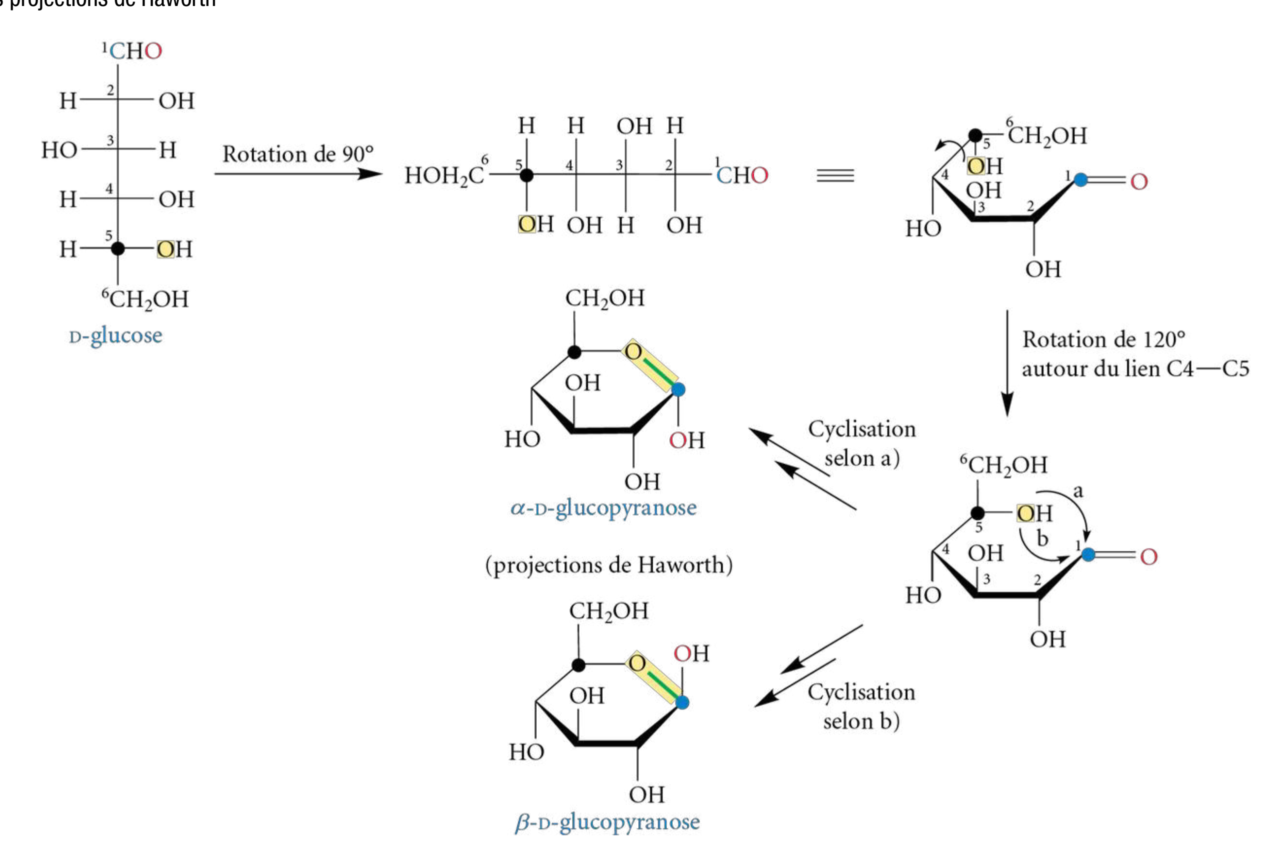


Sir Walter Norman Haworth (1883-1950), chimiste anglais, découvrit notamment la structure de la vitamine C. En 1937, il reçut, conjointement avec Paul Karrer (1889-1971), le prix Nobel de chimie pour ses travaux.

Les projections de Fischer et les représentations de Tollens (ou projections de Fischer cyclisées) permettent de décrire efficacement les structures aplaties ou bidimensionnelles des différents monosaccharides afin de pouvoir déterminer la série et les différents énantiomères ou diastéréoisomères. Pour leur part, les **projections de Haworth** servent principalement à représenter d'une façon simple et pratique les formes tridimensionnelles des hémiacétals cycliques. Ces projections ne représentent toutefois pas la réelle géométrie des cycles à cinq et à six chaînons, laquelle sera mieux visualisée à l'aide des représentations de Reeves (*voir la section 2.3.6, p. 72*).

Pour passer d'une projection de Fischer à une projection de Haworth, la projection de Fischer est d'abord dessinée selon les conventions établies, puis pivotée à la position horizontale en effectuant une rotation de 90° vers la droite (*voir la figure 2.14*). Toutes les fonctions pointant vers le bas seront situées en dessous du cycle en projections de Haworth, et vice-versa. La projection de Fischer est ensuite dessinée en forme ouverte éclipsée, donnant une perspective en trois dimensions. Après cyclisation d'une fonction OH sur la fonction carbonyle, un cycle pyranose (à six chaînons) ou furanose (à cinq chaînons) est formé. Le cycle pyranose est dessiné avec les conventions suivantes : l'oxygène du cycle (en jaune) se trouve en position arrière droite, et le carbone anomérique est sur la pointe droite (en bleu). Le cycle furanose est dessiné avec la même convention, sauf que l'oxygène du cycle (en jaune) se trouve en position arrière centre. Le OH nouvellement créé (sur le carbone anomérique) peut adopter deux positions : l'anomère α (OH vers le bas) ou l'anomère β (OH vers le haut).

Figure 2.14 Formation du D-glucopyranose illustrée avec les projections de Haworth

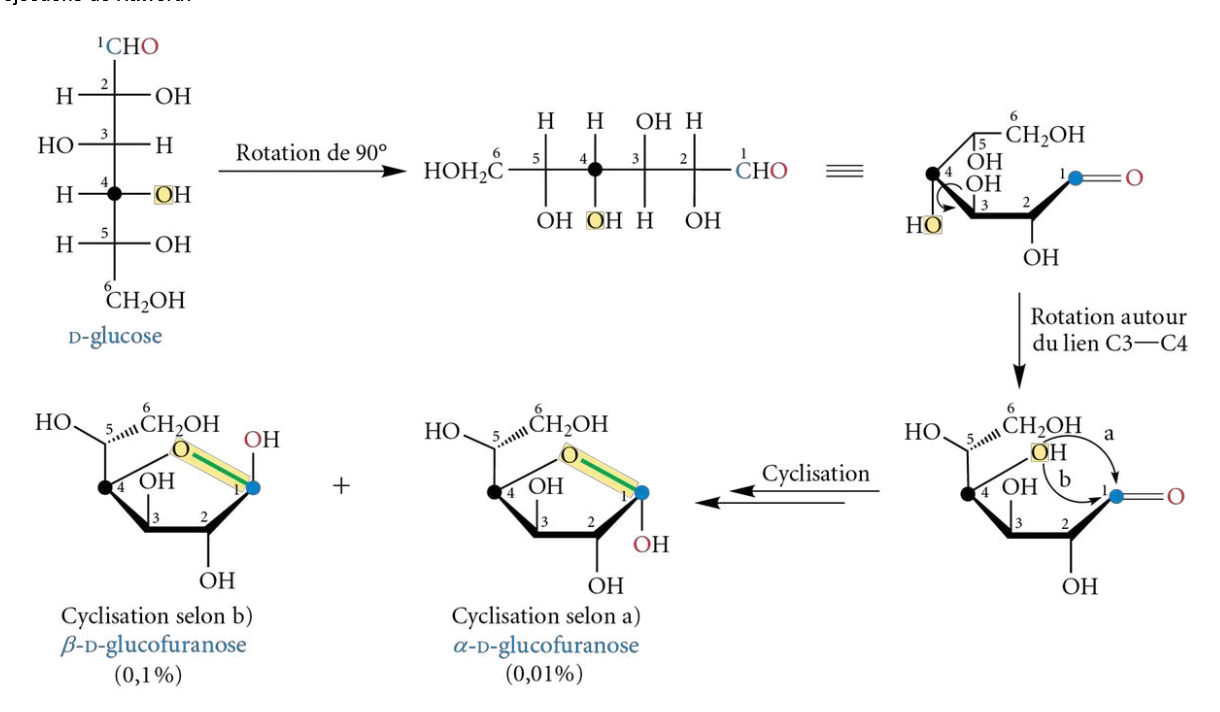


2.3.4.1 Projections de Haworth du D-glucose

La formation des hémiacétals cycliques de type pyranose pour le D-glucose est démontrée dans la figure 2.14. La projection de Fischer du D-glucose est d'abord pivotée de 90°, puis dessinée en forme ouverte éclipsée, donnant une perspective en trois dimensions. La forme hémiacétale cyclique de type pyranose doit s'effectuer par la cyclisation du OH sur le C5 sur la fonction aldéhyde (C1) (*voir le mécanisme du chapitre 1, figure 1.26, p. 18*). Le OH sur le C5 n'est toutefois pas en bonne position pour cycliser, et une rotation autour du lien C4—C5 est effectuée pour placer le OH en C5 vis-à-vis de la fonction aldéhyde, ce qui amène le groupe CH_2OH (C6) à se positionner vers le haut. Le groupe CH_2OH orienté vers le haut indique que le monosaccharide est de la série D. Après cyclisation, le OH nouvellement créé en C1 (carbone anomérique) peut adopter deux positions possibles: l'anomère α (OH vers le bas) ou l'anomère β (OH vers le haut, du même côté que le CH_2OH en C6).

La formation des hémiacétals cycliques de type furanose pour le D-glucose est démontrée dans la figure 2.15. En effet, un hémiacétal peut aussi se former par la cyclisation du OH en C4 sur la fonction aldéhyde en C1, créant un cycle à cinq chaînons de type furanose. Le groupe OH en C4 n'est pas correctement orienté pour la cyclisation, et une rotation autour du lien C3—C4 est effectuée pour mettre ce OH en bonne position. Cette rotation place le reste de la chaîne carbonée (C5 et C6) vers le haut. Après cyclisation, le groupe OH formé en C1 peut adopter deux positions: l'anomère α (OH vers le bas) et l'anomère β (OH vers le haut).

Figure 2.15 Formation du D-glucofuranose illustrée avec les projections de Haworth



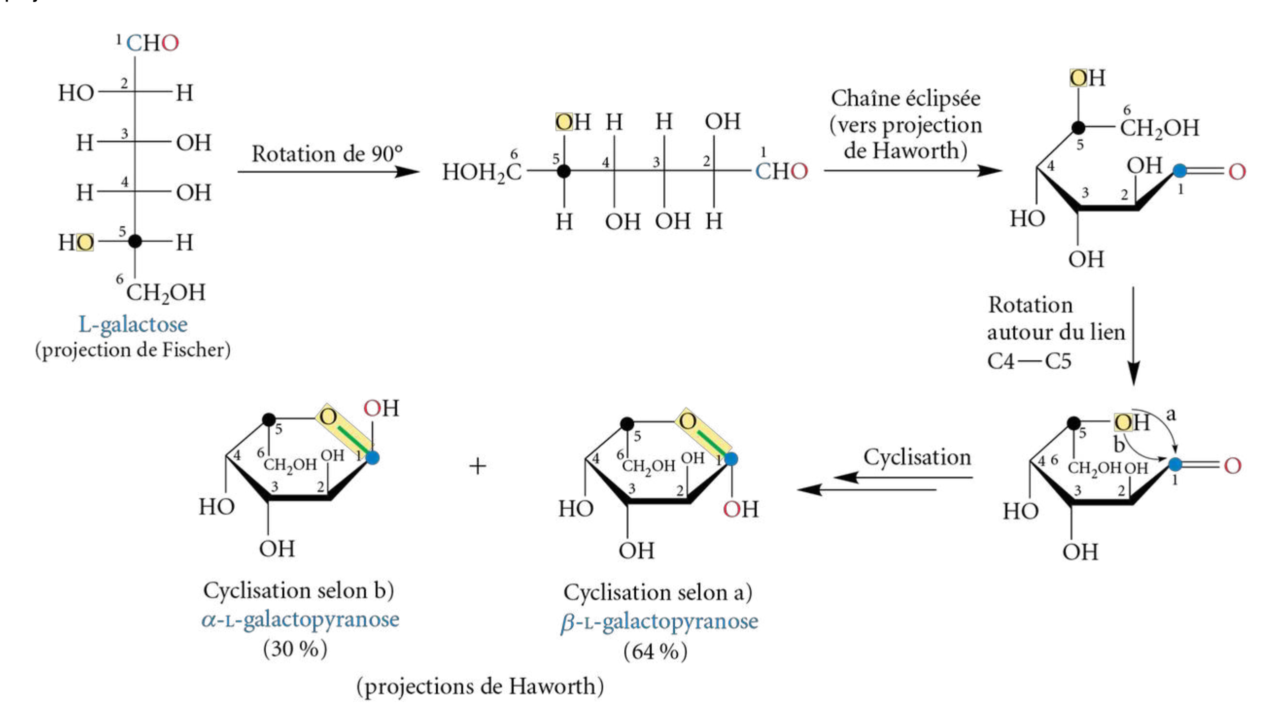
Exercice 2.4 En partant du D-ribose, illustrez la formation des hémiacétals cycliques de type pyranose en projections de Haworth (épimères α et β).

Exercice 2.5 En partant du D-fructose, illustrez la formation des hémiacétals cycliques de type furanose en projections de Haworth (épimères α et β).

2.3.4.2 Projections de Haworth du L-galactose

La formation des hémiacétals cycliques d'un monosaccharide de série L est démontrée pour le L-galactose dans la figure 2.16. La projection de Fischer a été pivotée de 90°. Le OH en C5 pointe vers le haut (il était à gauche dans la projection de Fischer). Seule la formation des anomères du galactopyranose est illustrée. Pour effectuer la cyclisation, une rotation autour du lien C4—C5 est effectuée, ce qui place maintenant le CH_2OH (C6) vers le bas (série L). Le OH formé sur le carbone C1 peut adopter les conformations α et β. Étant donné que le monosaccharide est de série L, les faces α et β sont inversées (α vers le haut et β vers le bas). La cyclisation donne donc un mélange de α-L-galactopyranose (30 %) et de β-L-galactopyranose (64 %).

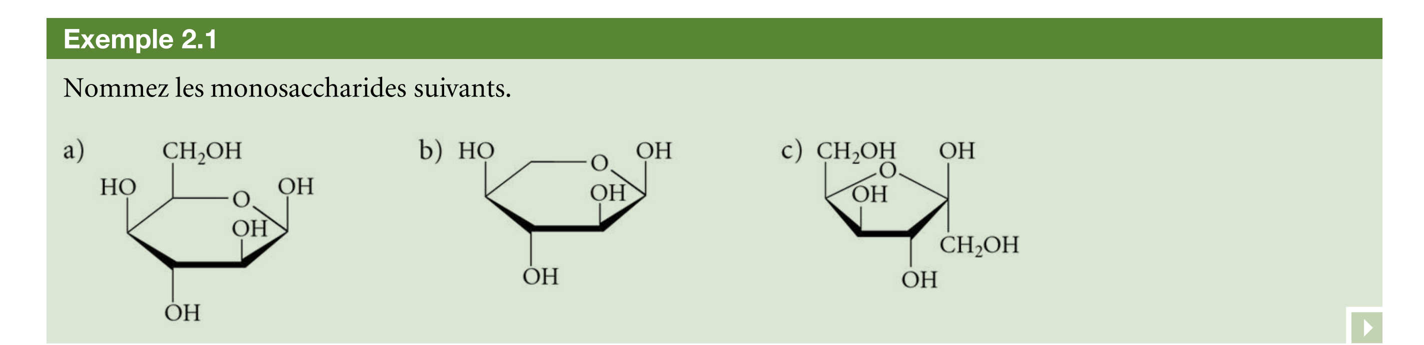
Figure 2.16 Formation du L-galactopyranose illustrée avec les projections de Haworth



Les résultats du tableau 2.1 (*voir p. 66*) montrent que le D-glucose, le D-ribose et le D-fructose préfèrent adopter une forme pyranose en solution aqueuse, mais cette forme ne sera pas obligatoirement adoptée dans tous les cas. Dans la nature, le D-glucose se trouve presque exclusivement sous forme pyranose, alors que le D-ribose et le D-fructose adoptent le plus souvent la forme furanose.

Exemple 2.1

Nommez les monosaccharides suivants.



Solution

a) Ce monosaccharide est un aldohexose (6 C, fonction hémiacétale en C1) de configuration D (le —CH_2OH en haut) et de forme pyranose (cycle à six chaînons), et il montre l'anomère β (OH en haut dans la série D). La transformation vers la projection de Fischer permet de trouver le nom de l'aldose en utilisant la figure 2.9 (*voir p. 63*), dans ce cas-ci, le D-idose.

Donc : β-D-idopyranose

D-idose

b) Ce monosaccharide est un aldopentose (5 C, fonction hémiacétale en C1) de configuration L (l'avant-dernier OH est sur le C4 et pointe en haut, donc à gauche en projection de Fischer) et de forme pyranose (cycle à six chaînons), et il montre l'anomère α (OH en haut dans la série L). La transformation vers la projection de Fischer donne le L-xylose. Attention : il faut trouver l'image miroir dans la figure 2.9 (*voir p. 63*), soit le D-xylose.

Donc : α-L-xylopyranose

L-xylose

c) Ce monosaccharide est un cétohexose (6 C, fonction hémicétale en C2) de configuration D (—CH_2OH en C6, en haut) et de forme furanose (cycle à cinq chaînons), et il montre l'anomère β (OH en haut dans la série D). La transformation vers la projection de Fischer donne le D-sorbose.

Donc : β-D-sorbofuranose

D-sorbose

Exercice 2.6 Nommez les monosaccharides suivants.

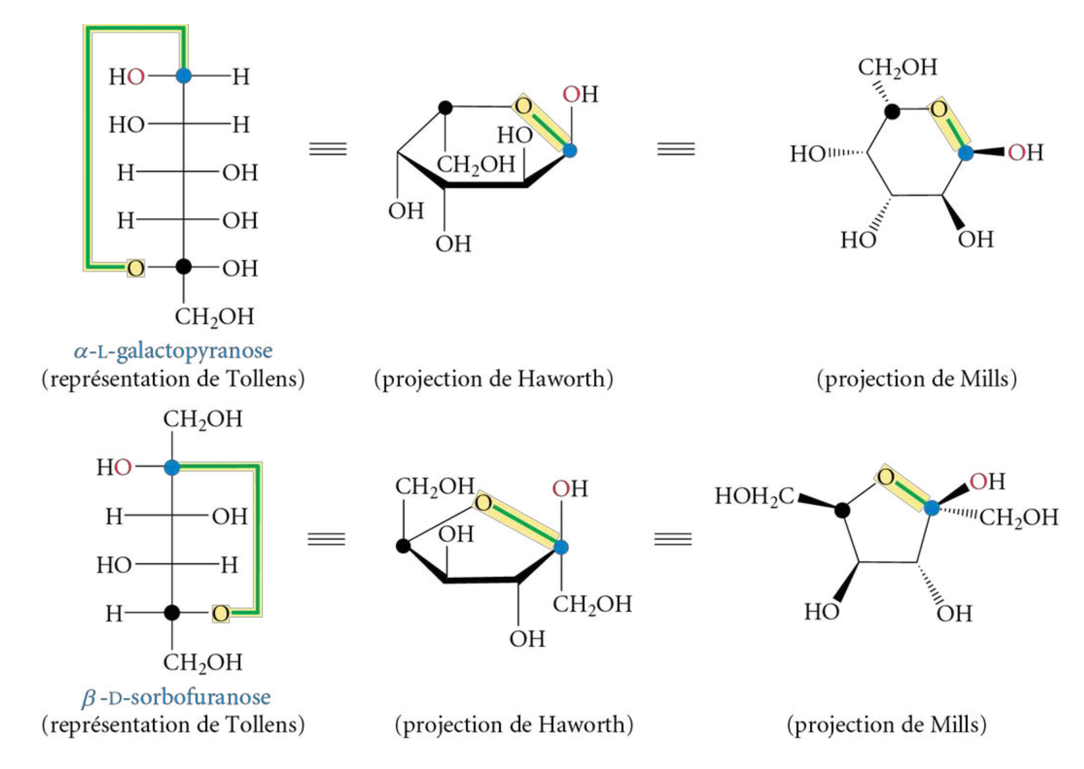
a) b) c)

2.3.5 Projections de Mills

Les structures cycliques des monosaccharides sont souvent représentées dans les publications scientifiques en **projection de Mills** (nommée ainsi en l'honneur du chimiste australien **John Archer Mills** [1919-1977]). Celle-ci est simplement une projection de

Haworth vue de haut. Le cycle est représenté dans un même plan (celui de la feuille), et l'atome d'oxygène est placé en haut à droite. Les substituants sur le cycle pointent soit vers le haut (trait gras) ou vers le bas (trait hachuré). La figure 2.17 montre les projections de Mills du α-L-galactopyranose et du β-D-sorbofuranose à partir de leurs projections de Haworth et de leurs représentations de Tollens.

Figure 2.17
Projections de Haworth et de Mills, et représentations de Tollens du α-L-galactopyranose et du β-D-sorbofuranose

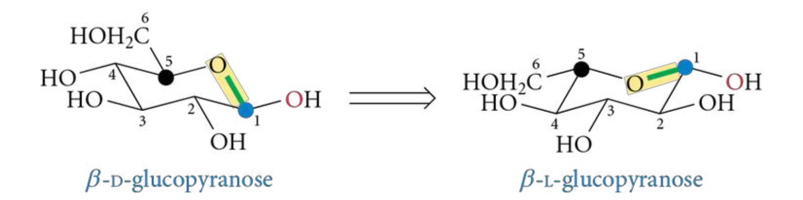


2.3.6 Représentations de Reeves

La **représentation de Reeves** (nommée ainsi en l'honneur du biochimiste américain **Richard E. Reeves** et aussi appelée « représentation conformationnelle ») consiste à représenter les cycles sous leur conformation la plus stable. Les cycles à six chaînons adoptent une conformation chaise, alors que les cycles à cinq chaînons adoptent une conformation enveloppe (*voir* Chimie organique 1, *section 3.4, p. 110*). À cause de son encombrement stérique, le groupement CH_2OH doit être placé en position équatoriale. Ce groupement pointe vers le haut pour les composés de série D, et vers le bas pour ceux de série L. Le β-D-glucopyranose est facilement reconnaissable en représentation de Reeves, puisque tous les substituants sont en positions équatoriales (*voir la figure 2.18*). Il sert donc de point de référence par rapport aux autres monosaccharides de type pyranose.

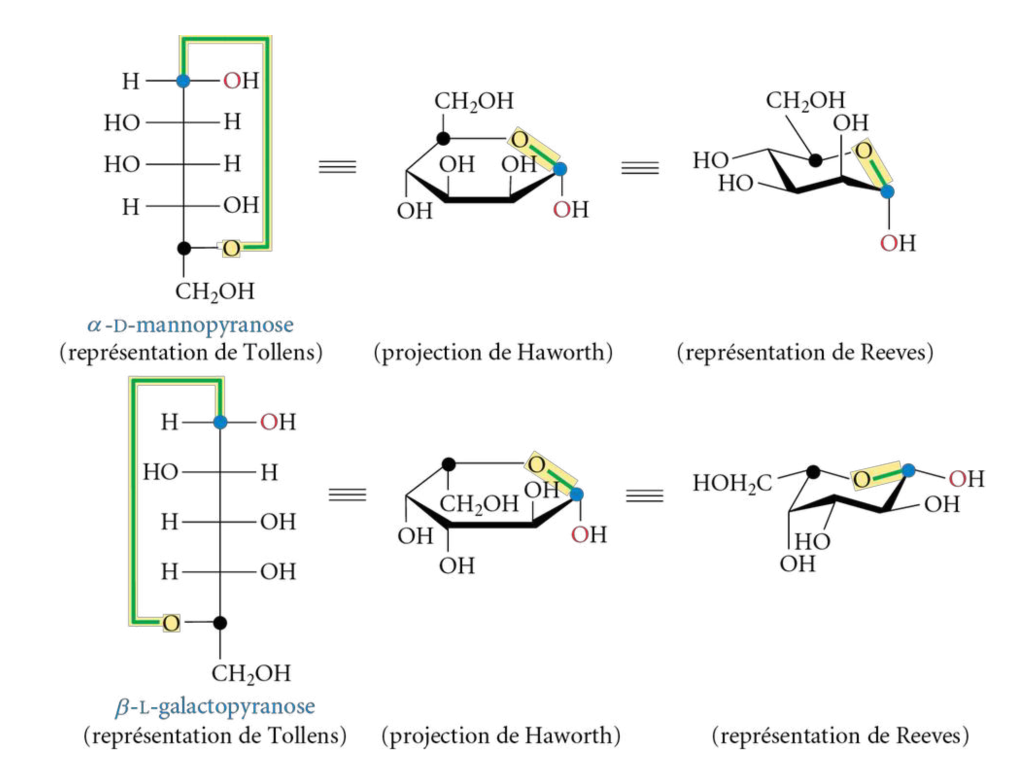
Pour transformer un monosaccharide de série D en série L (image miroir), et tout en gardant l'oxygène du cycle à la même place, il suffit de dessiner d'abord le cycle pyranose sous l'autre conformère chaise. Les groupements équatoriaux et axiaux restent dans des positions identiques, mais ils pointent maintenant dans la direction opposée. Ainsi, un groupement équatorial pointant vers le haut en série D reste dans cette même position équatoriale en série L, mais il pointe maintenant vers le bas. La figure 2.18 montre un exemple pour trouver la représentation de Reeves du L-glucopyranose à partir du D-glucopyranose.

Figure 2.18
Structures du β-D-glucopyranose et du β-L-glucopyranose en représentation de Reeves



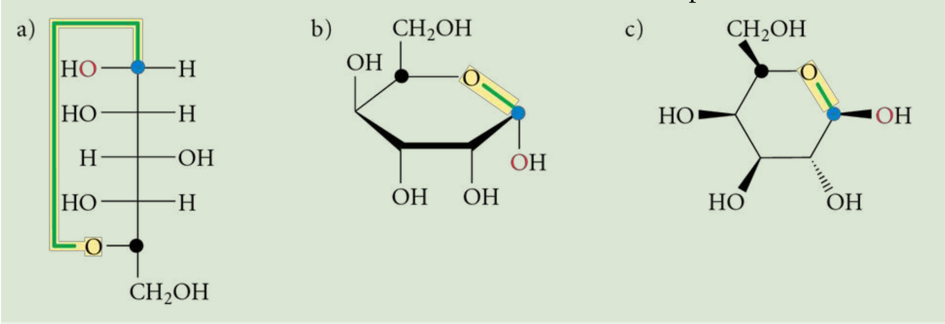
La figure 2.19 montre la transformation d'une projection de Haworth en représentation de Reeves pour un monosaccharide de série D (α-D-mannopyranose) et un monosaccharide de série L (β-L-galactopyranose).

Figure 2.19
Représentation de Reeves du α-D-mannopyranose et du β-L-galactopyranose



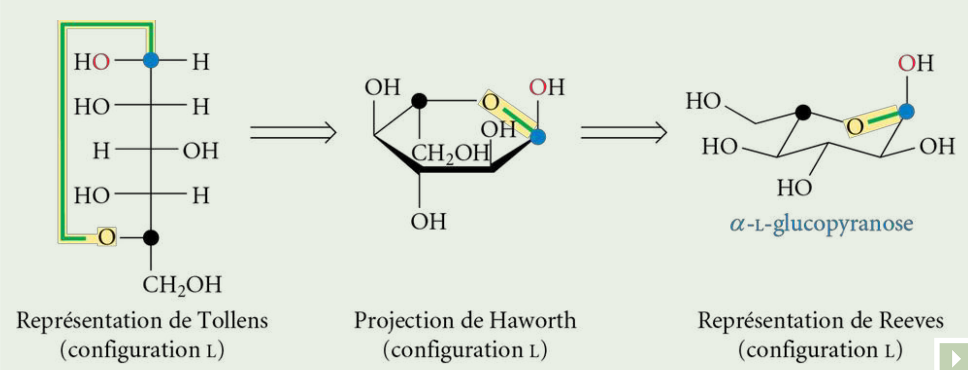
Exemple 2.2

Nommez les monosaccharides suivants et dessinez-les en représentation de Reeves.

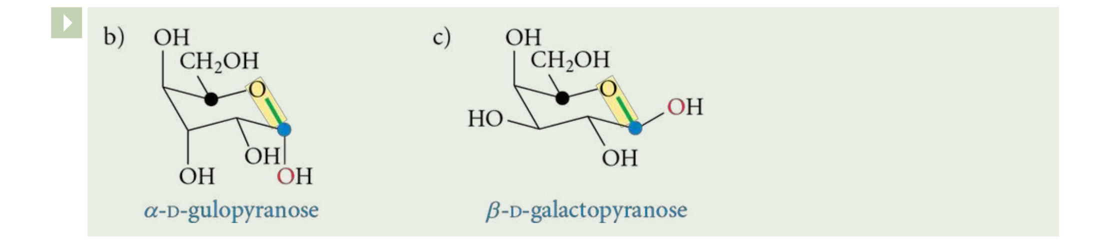


Solution

a) Ce monosaccharide est de configuration L. Il faut d'abord transformer la représentation de Tollens en projection de Haworth (configuration L), puis en représentation de Reeves (configuration L).



Représentation de Tollens (configuration L) | Projection de Haworth (configuration L) | Représentation de Reeves (configuration L)



Exercice 2.7 Dessinez la représentation de Tollens, la projection de Haworth, la représentation de Reeves (lorsqu'il s'agit d'un cycle à six chaînons) et la projection de Mills des monosaccharides suivants.

a) α-D-lyxopyranose b) β-L-psicopyranose c) β-D-xylofuranose

2.4 Réactions des monosaccharides

Les monosaccharides sont des composés contenant des groupes fonctionnels alcools, aldéhyde et cétone. Ces groupes réagissent de façon similaire à ce qui a été discuté dans les chapitres précédents.

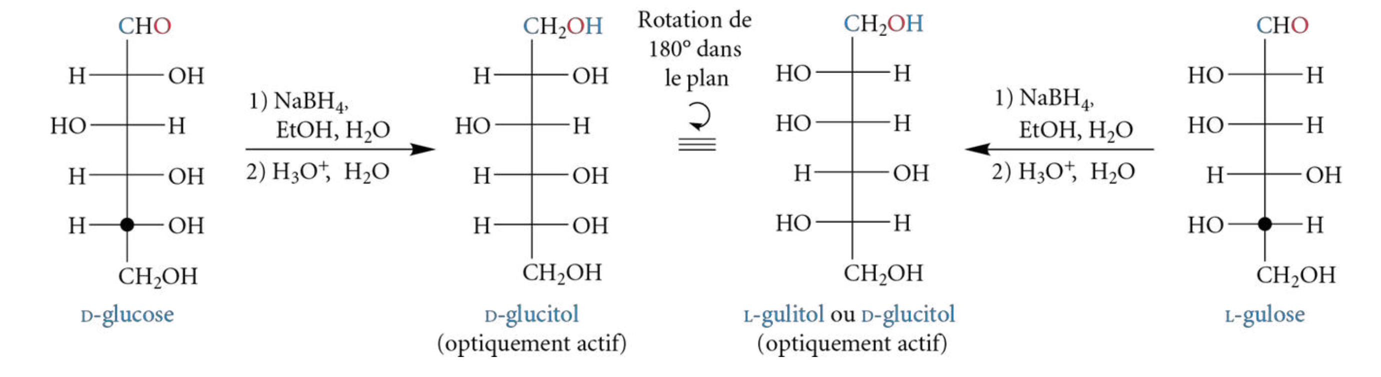
2.4.1 Réaction de réduction

Le groupement carbonyle des aldoses et des cétoses est facilement réduit en alcool par un hydrure métallique ou par hydrogénation catalytique ($H_2(g)$ avec un catalyseur métallique comme Pd ou Pt). Le $NaBH_4$ est souvent utilisé dans le premier cas, puisque la réaction peut être conduite dans l'eau (ou dans un mélange éthanol-eau), le réactif et les monosaccharides y étant solubles. Cette réaction s'effectue sur la forme linéaire du monosaccharide. Même si plusieurs monosaccharides existent principalement sous forme cyclique, l'équilibre est déplacé vers la forme linéaire au fur et à mesure que la réaction s'effectue. Le produit formé est un **alditol**. Le produit de réduction est nommé en remplaçant le suffixe « -ose » du monosaccharide de départ par la terminaison « -itol ». Les réductions du mannose, du galactose et du glucose donnent respectivement le mannitol, le galactitol et le glucitol.

La réduction d'un aldose transforme la fonction aldéhyde (—CHO) en alcool primaire (—CH_2OH) et ne crée donc pas un nouveau carbone stéréogénique. L'alditol formé est optiquement inactif s'il possède un plan de symétrie[1], et il est optiquement actif dans le cas contraire. Cette situation dépend de la configuration relative des autres carbones stéréogéniques du monosaccharide de départ.

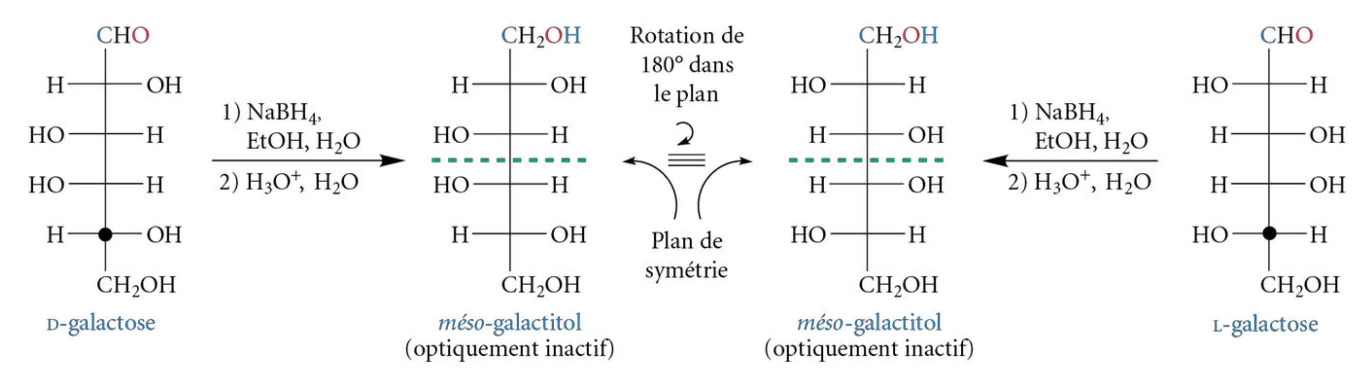
La réduction du D-glucose donne le D-glucitol, un alditol optiquement actif (*voir la figure 2.20*). La réduction du L-gulose donne aussi un alditol optiquement actif. Par contre, en tournant celui-ci de 180° dans le plan, sa structure est identique à celle du D-glucitol. Un même alditol peut donc être obtenu à partir de deux monosaccharides différents.

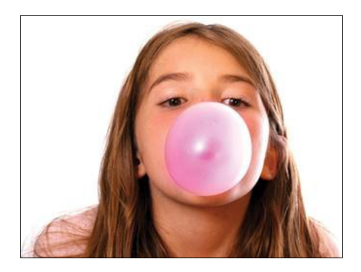
Figure 2.20 Création d'un même alditol optiquement actif par réduction du D-glucose ou du L-gulose



La réduction du D-galactose ou du L-galactose donne également un seul produit, le *méso*[2]-galactitol, qui est optiquement inactif à cause du plan de symétrie présent dans la molécule (*voir la figure 2.21*).

Figure 2.21 Création d'un même alditol optiquement inactif par réduction du D-galactose ou du L-galactose

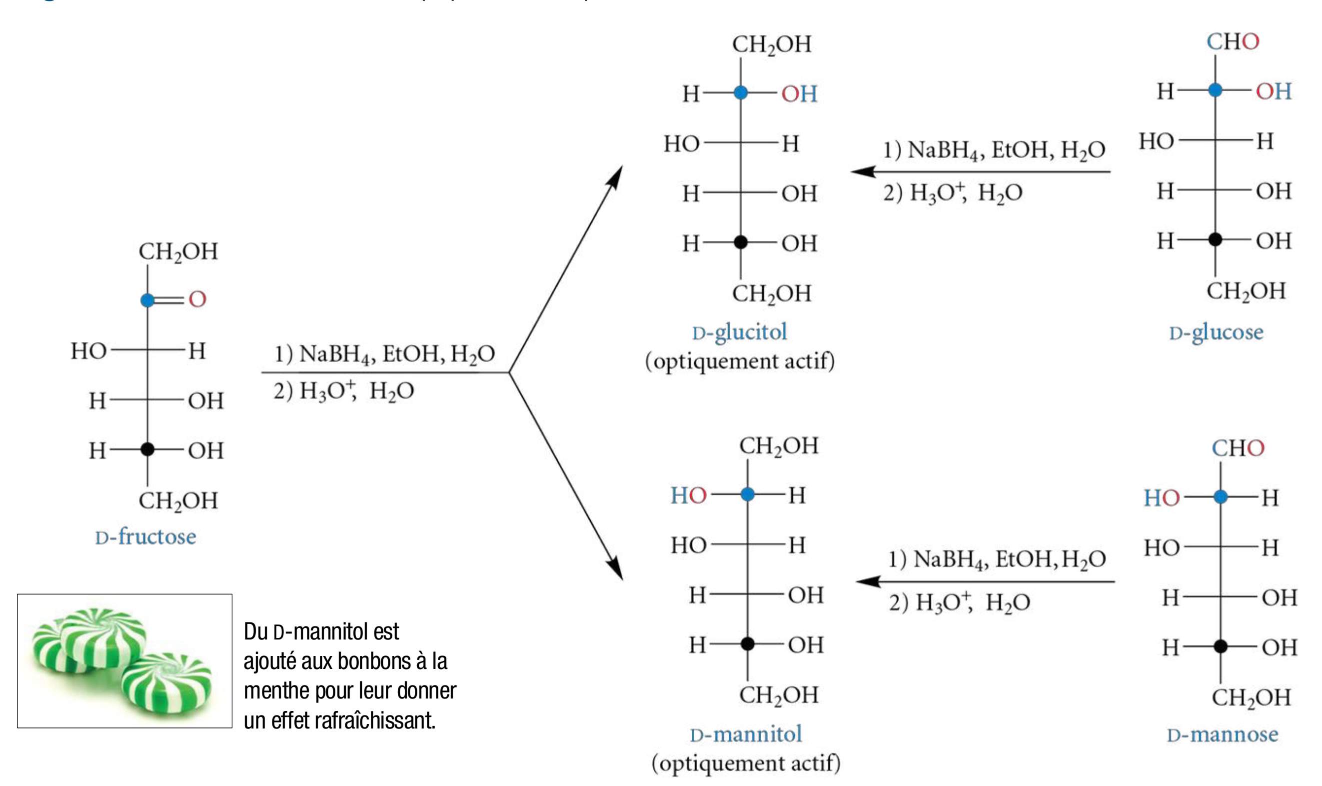




Le D-xylitol est utilisé dans les gommes à mâcher sans sucre.

La réduction d'un cétose crée un nouveau carbone stéréogénique, et deux épimères sont obtenus. La réduction du D-fructose donne deux alditols optiquement actifs, le D-glucitol et le D-mannitol (*voir la figure 2.22*). Le D-glucitol et le D-mannitol peuvent aussi être obtenus à partir de la réduction du D-glucose et du D-mannose respectivement. La réduction du D-psicose crée un alditol optiquement inactif en plus d'un alditol optiquement actif (*voir la figure 2.23, page suivante*). Les alditols sont produits naturellement et sont abondants dans le monde végétal. Ce sont des agents humidifiants et épaississants en raison de la présence de nombreux ponts hydrogène (entre eux et avec d'autres molécules). Leur pouvoir sucrant est similaire au sucre de table, ils sont peu caloriques et ils ne causent pas la carie dentaire. Le glucitol (ou sorbitol), le mannitol et le xylitol sont utilisés dans plusieurs produits courants, notamment dans les gommes à mâcher, les bonbons et les pâtes dentifrices.

Figure 2.22 Création de deux alditols optiquement actifs par réduction du D-fructose



Du D-mannitol est ajouté aux bonbons à la menthe pour leur donner un effet rafraîchissant.

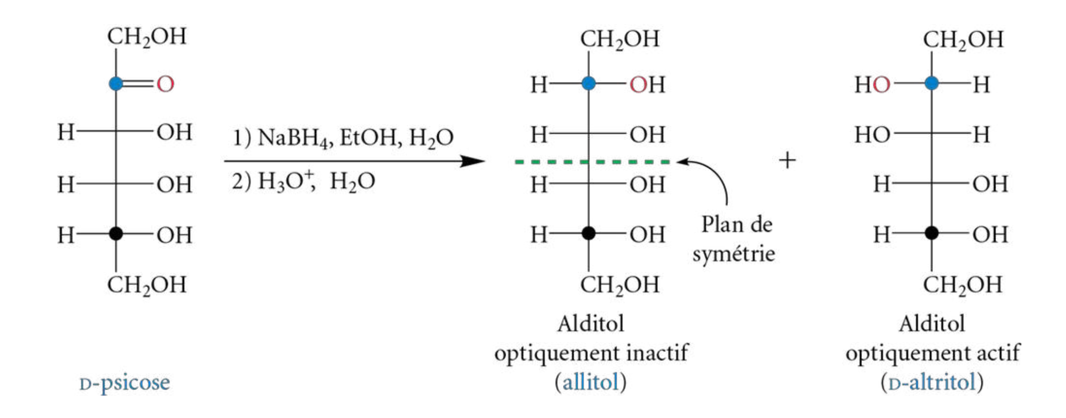


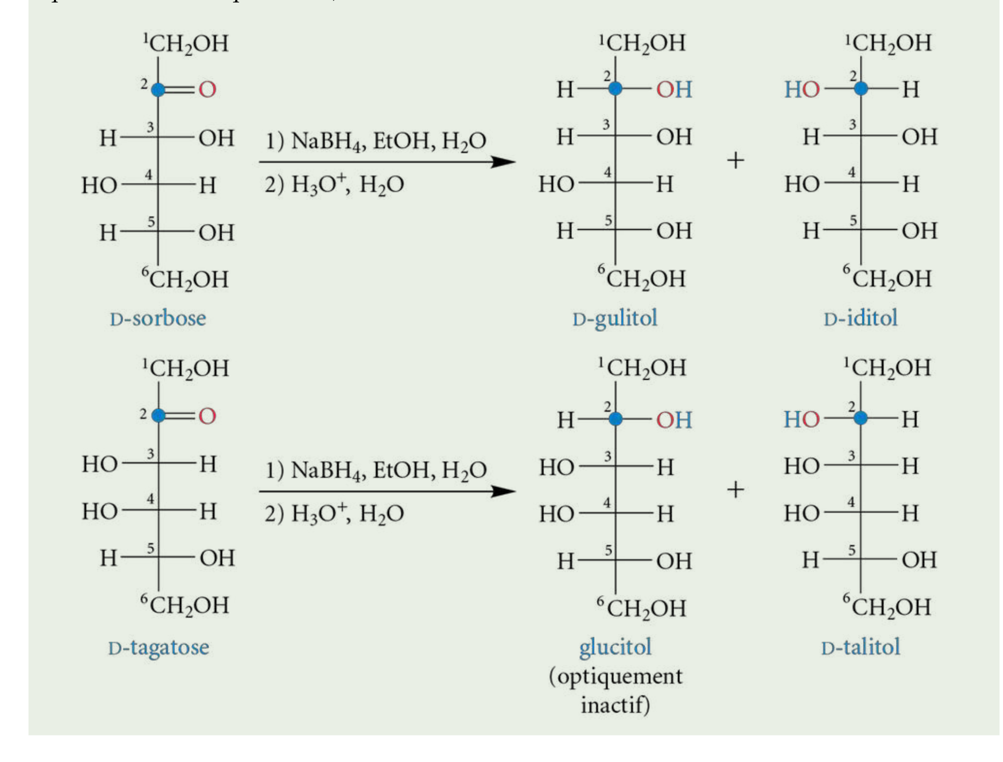
Figure 2.23
Création de deux alditols (l'un optiquement actif, l'autre non) par réduction du D-psicose

Exemple 2.3

En vous basant sur l'activité optique des produits, déterminez s'il est possible de différencier par réduction le D-sorbose du D-tagatose.

Solution

Le D-sorbose crée deux alditols optiquement actifs, le D-gulitol et le D-iditol, alors que le D-tagatose crée un alditol optiquement actif, le D-talitol, et un alditol optiquement inactif, le glucitol. Les deux mélanges obtenus sont donc optiquement actifs et, à ce stade, il est difficile de différencier les deux monosaccharides de départ. Les composants des mélanges doivent être isolés (en utilisant une technique chromatographique, par exemple) afin de déterminer quel mélange contient deux produits optiquement actifs (par rapport à celui qui n'en contient qu'un seul).



Exercice 2.8 En vous basant sur l'activité optique des produits, déterminez s'il est possible de différencier par réduction le D-érythrulose du L-érythrulose.

2.4.2 Réactions d'oxydation

La présence des fonctions alcools et aldéhyde sur les monosaccharides provoque une certaine tendance à réagir aux oxydants (*voir la section 1.5, p. 11*). Le groupement aldéhyde est la fonction la plus facilement oxydable, suivie de la fonction alcool primaire (CH_2OH), puis des alcools secondaires (encombrement stérique). Plusieurs aldoses existent sous forme cyclique, mais l'équilibre avec la forme linéaire (aldéhydique) permet l'oxydation de ce groupement fonctionnel. La nature des produits varie selon les conditions réactionnelles utilisées.

2.4.2.1 Oxydations douces

L'oxydation sélective de la fonction aldéhyde (CHO) en acide carboxylique (COOH) s'effectue en utilisant l'eau de brome (Br_2, H_2O) pour donner des **acides aldoniques**. Cette réaction permet du même coup de différencier les aldoses des cétoses puisque la fonction cétone ne réagit pas dans ces conditions. Le produit est nommé en remplaçant le suffixe « -ose » par le suffixe « -onique », et en ajoutant le mot « acide » devant. Le glucose est ainsi transformé en acide gluconique, le mannose en acide mannonique, et ainsi de suite.

Les expériences ont démontré que le mécanisme d'oxydation avec l'eau de brome se produit sur la forme hémiacétale cyclique (et non à partir de la forme linéaire) et à partir de l'anomère β. Le mécanisme est décrit dans la figure 2.24 en partant du D-glucose. L'oxydation conduit à une δ-lactone qui est ensuite hydrolysée (H_3O^+, H_2O) pour donner l'acide gluconique correspondant.

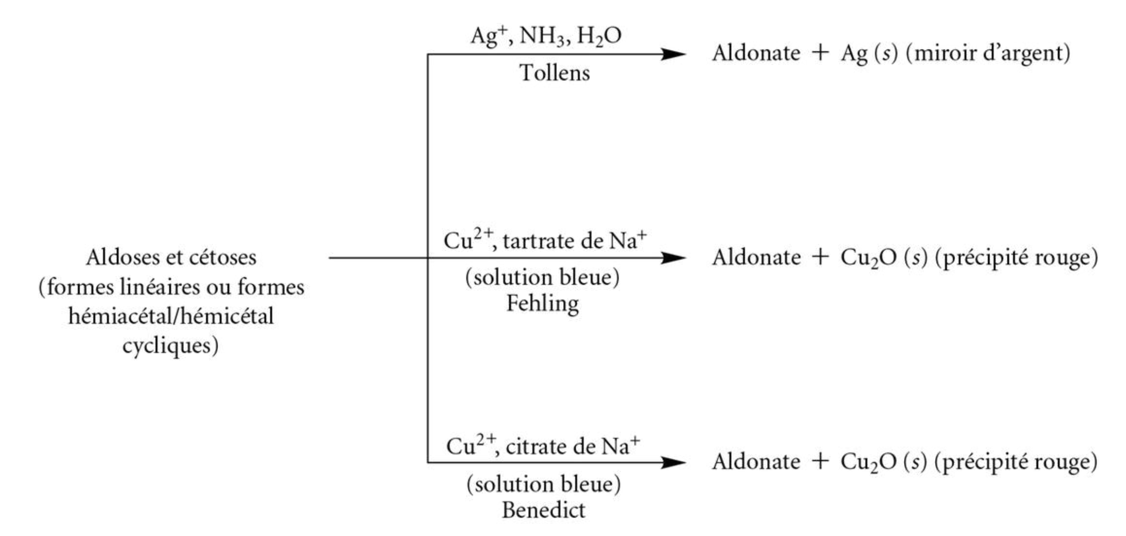
Figure 2.24 Mécanisme d'oxydation pour la synthèse des acides aldoniques avec Br_2, H_2O

La facilité d'oxydation des aldéhydes a permis de concevoir des tests qualitatifs simples afin de déterminer la présence d'une fonction hémiacétale dans les monosaccharides. Les **réactifs de Tollens** (Ag^+ en solution dans l'ammoniaque), de **Fehling** (solution aqueuse de Cu^{2+} et de tartrate de sodium) et de **Benedict** (solution aqueuse de Cu^{2+} et de citrate de sodium) peuvent également être utilisés. L'oxydation avec le réactif de Tollens crée de l'argent métallique (Ag (*s*)) qui se dépose sous forme d'un miroir d'argent sur la paroi du contenant. Les tests de Fehling et de Benedict sont concluants si la coloration de la solution bleutée de départ (présence d'ions Cu^{2+}) disparaît pour former un précipité rouge d'oxyde cuivreux, le Cu_2O.

Ces trois tests chimiques (*voir la figure 2.25, page suivante*) sont très utilisés pour savoir si un monosaccharide est **réducteur** (pouvant s'oxyder). Les quantités de monosaccharide à utiliser sont minimes, et les tests s'effectuent dans des tubes à essai. Ces tests n'ont pas d'utilité synthétique, puisque le milieu fortement basique (tests de

Fehling et de Benedict) cause beaucoup de décomposition. Il est préférable d'utiliser l'oxydation avec Br_2, H_2O si l'acide aldonique doit être isolé.

Figure 2.25 Oxydations douces des aldoses et des cétoses réducteurs



Ces réactions devraient en principe permettre de distinguer les aldoses des cétoses, puisque les cétones sont généralement non oxydables. Ce n'est pas le cas, puisque les cétoses donnent aussi des réactions positives (généralement plus lentes). Ce phénomène est dû au fait que les cétoses s'énolisent en milieu basique (formation d'un ènediol) (*voir la section 1.7.2, p. 34*) pour ensuite s'isomériser en aldose. Les cétoses sont donc aussi des monosaccharides réducteurs. Cette isomérisation est démontrée dans la figure 2.26.

Figure 2.26
Isomérisation d'un cétose en aldose en milieu basique

CH_2OH–C(=O)–R (Cétose) ⇌ (Milieu basique) CHOH=C(–OH)–R (Ènediol) ⇌ (Milieu basique) CHO–HC〰OH–R (Aldose)

Indique une configuration non définie.

Il est possible de distinguer un aldose d'un cétose à l'aide du **réactif de Seliwanoff** (résorcinol et acide concentré), nommé ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Theodor Seliwanoff** (1817-1895). Ce réactif donne une coloration rouge foncé pour une solution aqueuse d'un cétose, alors que le même traitement avec un aldose donne une solution rose pâle ou incolore. La coloration est due à la création de produits très conjugués, plus facilement produits avec un cétose qu'avec un aldose.

Puisque les extrémités des molécules ne sont pas identiques, tous les monoacides obtenus par oxydation douce sont optiquement actifs (pas de plan de symétrie).

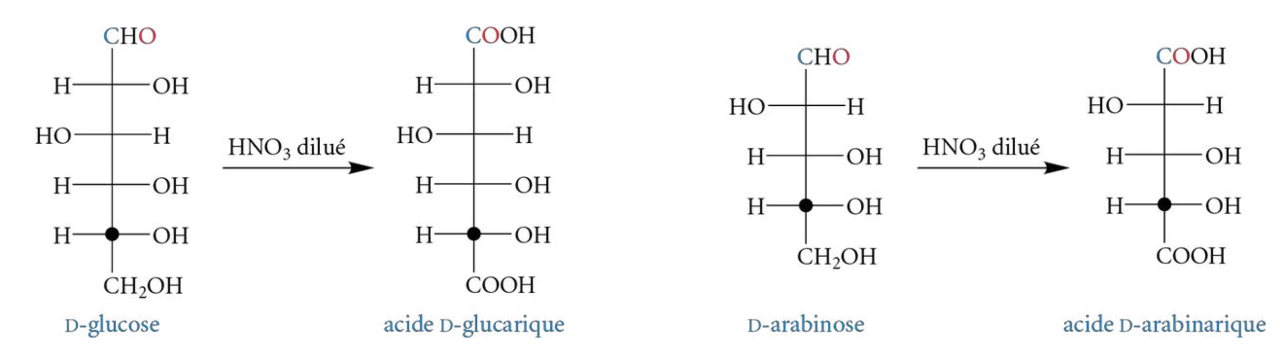
2.4.2.2 Oxydations fortes

L'utilisation d'acide nitrique dilué à basse température entraîne une oxydation plus vigoureuse : pour les aldoses, les groupements fonctionnels aux extrémités de la chaîne (aldéhyde et alcool primaire) sont tous les deux oxydés en acides carboxyliques. Le diacide obtenu est nommé en remplaçant le suffixe « -ose » par le suffixe « -arique » avec le terme « acide » devant. Ainsi, l'oxydation forte du D-glucose et du D-arabinose conduit aux acides D-glucarique et D-arabinarique, comme le montre la figure 2.27.

Ces conditions sont peu utilisées pour les cétoses, puisque le squelette de la chaîne carbonée est rompu pour former deux acides carboxyliques.

La création de deux groupements acides carboxyliques aux extrémités de la molécule entraîne, tout comme la réduction, la possibilité de différencier certains aldoses en fonction de la présence ou non d'activité optique dans les produits d'oxydation.

Figure 2.27 Oxydation forte (avec HNO_3) du D-glucose et du D-arabinose en acides D-glucarique et D-arabinarique



Exercice 2.9 Nommez le ou les produits créés par les réactions suivantes et indiquez s'ils sont optiquement actifs.

a) Traitement du L-idose par l'eau de brome.

b) Traitement du D-lyxose par l'acide nitrique dilué.

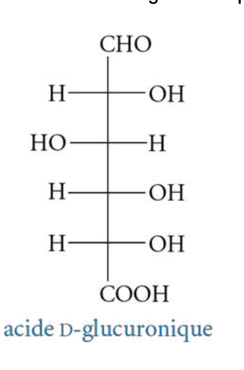
c) Traitement du L-galactose par l'acide nitrique dilué.

2.4.2.3 Acides uroniques

Les **acides uroniques** sont des monosaccharides pour lesquels la fonction alcool primaire terminale (—CH_2OH) a été oxydée en acide carboxylique sans que la fonction aldéhyde ait été altérée. La procédure pour nommer ces composés est de changer la terminaison « -ose » en « -uronique » avec le terme « acide » devant. Ces composés sont abondamment présents dans la nature, et leur rôle biologique est très important. Au laboratoire, ils ne peuvent être préparés directement (chimiquement) à partir des monosaccharides de base sous peine d'oxyder toutes les autres fonctions.

L'acide glucuronique (dérivé du glucose) est un acide uronique biologiquement très important (*voir la structure dans la figure 2.28*). Cet acide est fabriqué par le foie. Plusieurs substances toxiques sont sécrétées dans l'urine ou dans les matières fécales sous forme de dérivés (aglycones) de l'acide D-glucuronique, aussi appelés « glucuronides ».

Figure 2.28
Structure de l'acide D-glucuronique

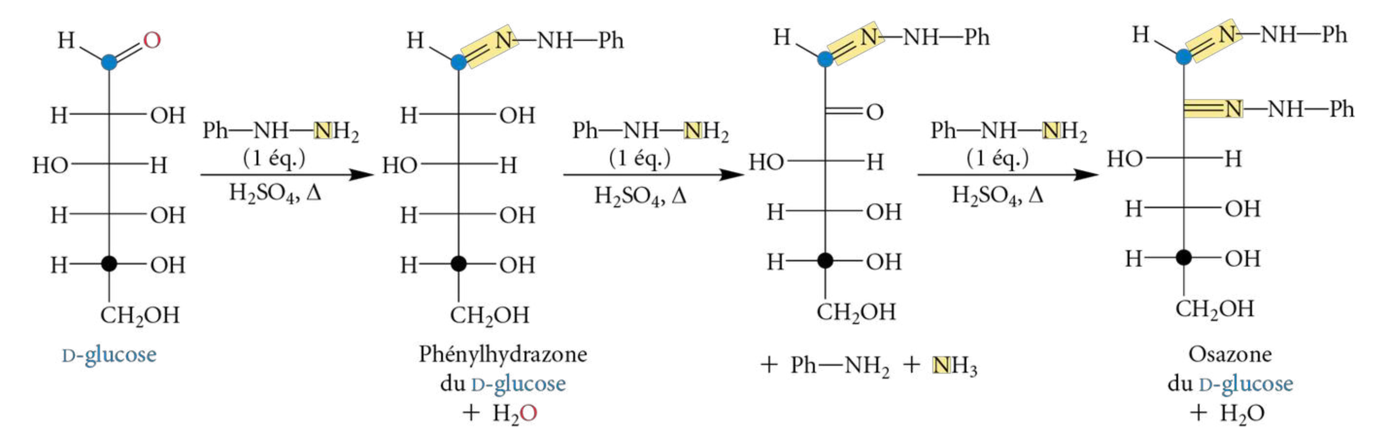


2.4.3 Formation de dérivés phénylhydrazones et osazones

Les dérivés d'ammoniac créent avec les aldéhydes ou les cétones des composés comportant une double liaison carbone-azote (*voir la section 1.6.5.1, p. 23*).

Fischer découvrit la phénylhydrazine (Ph—NH—NH_2) en 1874 et il constata que ce réactif réagissait avec les aldoses et les cétoses pour créer des dérivés phénylhydrazones (*voir la figure 2.29, page suivante*). Cette même réaction prit une autre direction lorsque Fischer utilisa un excès de phénylhydrazine à chaud en milieu acide pour conduire non pas au dérivé phénylhydrazone attendu, mais à une **osazone**. Fischer réalisa que cette réaction était très efficace pour convertir des monosaccharides sirupeux en dérivés hautement cristallins, faciles à isoler et à purifier. La formation de l'osazone nécessite trois équivalents molaires de phénylhydrazine. L'osazone du D-glucose est décrite dans la figure 2.29. Le premier équivalent de phénylhydrazine se combine au groupement carbonyle pour créer une phénylhydrazone, comme prévu. Le deuxième équivalent de phénylhydrazine oxyde la fonction alcool adjacente au double lien carbone-azote, créant un système conjugué relativement stable ; le lien azote-azote de la phénylhydrazine est ainsi brisé, créant de l'aniline et de l'ammoniac. Finalement, le troisième équivalent de phénylhydrazine crée un deuxième double lien carbone-azote, produisant l'osazone, qui cristallise dans le milieu réactionnel.

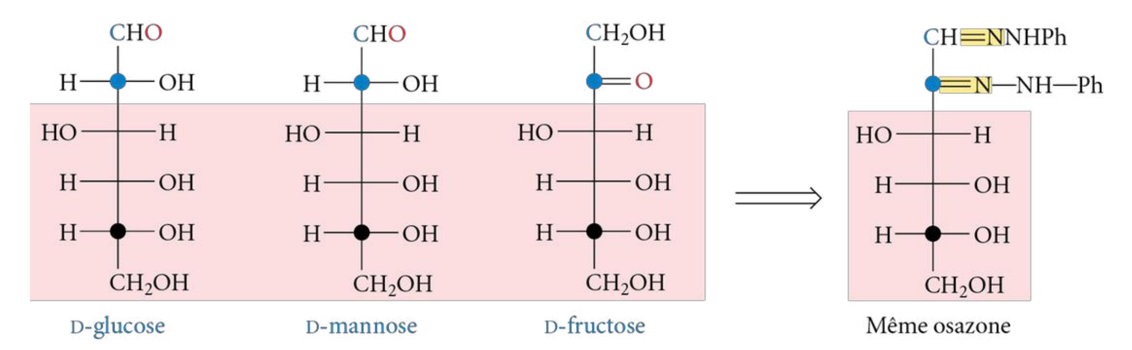
Figure 2.29 Formation de l'osazone du D-glucose avec un excès de phénylhydrazine



Exercice 2.10 Décrivez le mécanisme pour la formation de la phénylhydrazone du D-glucose.

La formation des osazones présente le désavantage de détruire la stéréochimie en C2 du monosaccharide de départ. Plusieurs aldoses et cétoses peuvent donc avoir la même osazone, comme cela est démontré dans la figure 2.30 pour le D-glucose, le D-mannose et le D-fructose.

Figure 2.30 Similitudes structurales des osazones du D-glucose, du D-mannose et du D-fructose

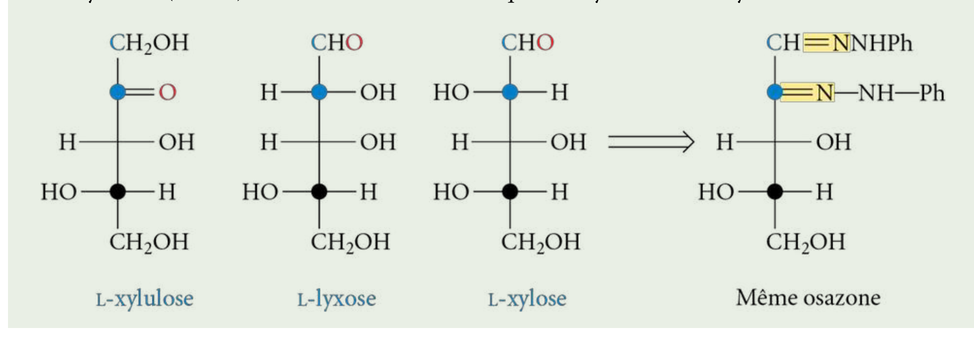


Exemple 2.4

En vous référant aux figures 2.9 et 2.10 (*voir p. 63 et 64*), quels autres monosaccharides forment la même osazone que le L-xylulose ?

Solution

Le L-xylulose (cétose) forme la même osazone que le L-lyxose et le L-xylose.



Exercice 2.11 Les paires suivantes de monosaccharides forment-elles la même osazone ?

a) D-allose et D-psicose

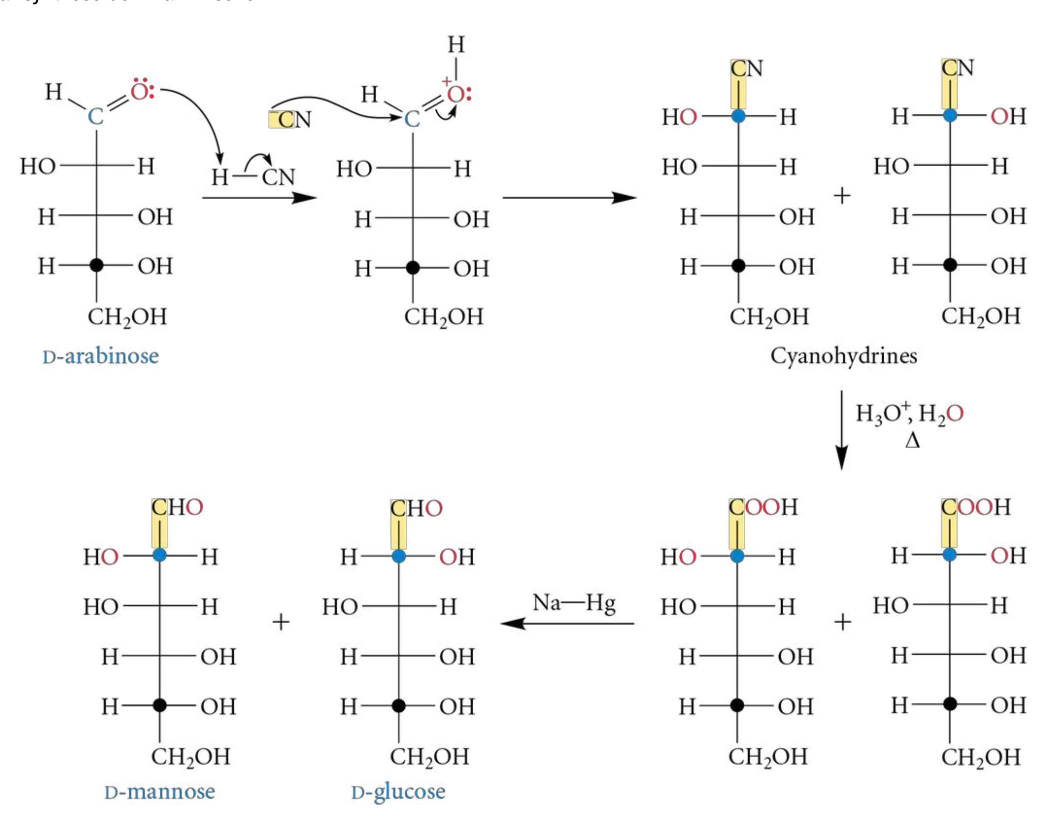
b) D-lyxose et D-ribose

2.4.4 Synthèse de Kiliani-Fischer

En 1884, le chimiste allemand **Heinrich Kiliani** (1855-1945) démontra qu'il était possible d'allonger la chaîne carbonée d'un monosaccharide en faisant intervenir l'acide cyanhydrique (HCN). Perfectionnée par Fischer, cette transformation est connue depuis longtemps sous le nom de **synthèse de Kiliani-Fischer**.

L'addition de HCN sur la fonction carbonyle donne un mélange de deux cyanohydrines (*voir la section 1.6.6.1, p. 28*). Le groupement nitrile (—CN) est ensuite transformé en acide carboxylique (—COOH) par hydrolyse acide, puis en aldéhyde (—CHO) par réduction avec l'amalgame de sodium. L'application de la synthèse de Kiliani-Fischer est présentée dans la figure 2.31. En partant du D-arabinose, la chaîne est allongée de un carbone asymétrique, et un mélange d'épimères est obtenu, soit le D-glucose et le D-mannose.

Figure 2.31 Transformation du D-arabinose en D-glucose et D-mannose par synthèse de Kiliani-Fischer

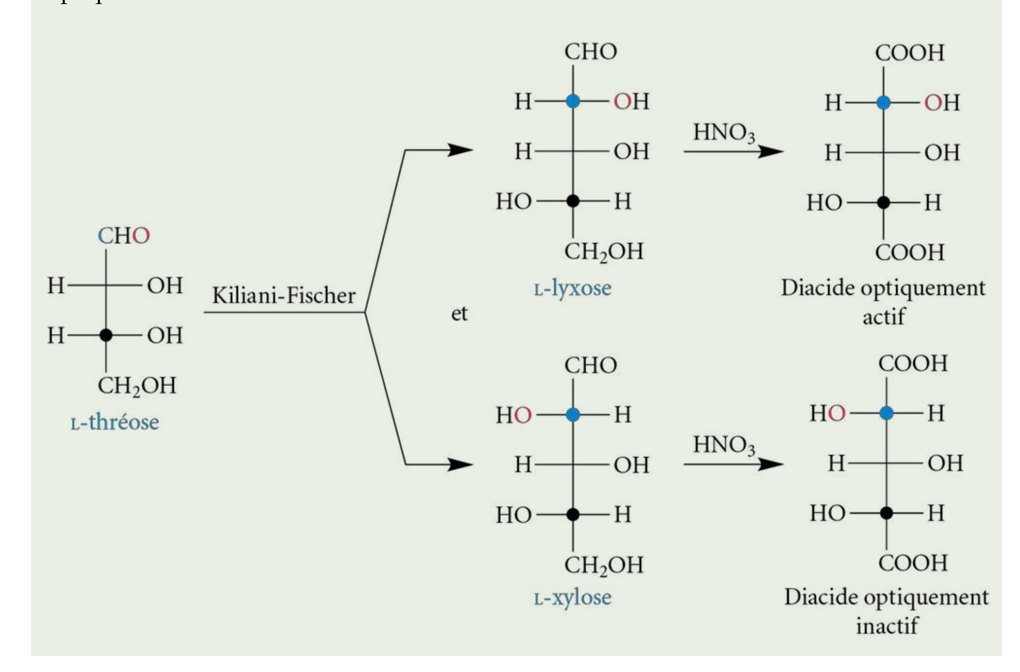


Exemple 2.5

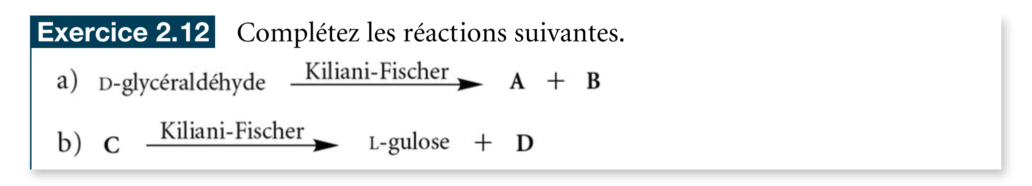
Quels aldoses sont formés par une synthèse de Kiliani-Fischer sur le L-thréose? Le traitement des produits par l'acide nitrique crée-t-il des diacides optiquement actifs ou inactifs?

Solution

La synthèse de Kiliani-Fischer sur le L-thréose le transformera en L-lyxose et en L-xylose. Le L-lyxose produit un diacide optiquement actif, alors que le L-xylose produit un diacide optiquement inactif.



Exercice 2.12 Complétez les réactions suivantes.



2.4.5 Dégradation de Wöhl ou de Ruff

La chaîne d'un aldose peut aussi être raccourcie d'un carbone stéréogénique par une **dégradation de Wöhl** (formation d'une oxime par la réaction avec l'hydroxylamine, déshydratation de l'oxime en nitrile, dégradation de la cyanohydrine en aldéhyde avec l'oxyde d'argent) ou **de Ruff** (oxydation de l'aldéhyde en acide carboxylique et décarboxylation oxydative). Dans les deux cas, la fonction aldéhyde est enlevée, et l'atome de carbone à la position 2 devient le nouveau carbone carbonylique. L'opération globale équivaut à l'inverse de la synthèse de Kiliani-Fischer (aussi appelée «rétro-Kiliani»). La figure 2.32 montre les dégradations de Wöhl et de Ruff (nommées ainsi en l'honneur des chimistes allemands **Alfred Wöhl** [1863-1939] et **Otto Ruff** [1871-1939]) du D-glucose en D-arabinose.

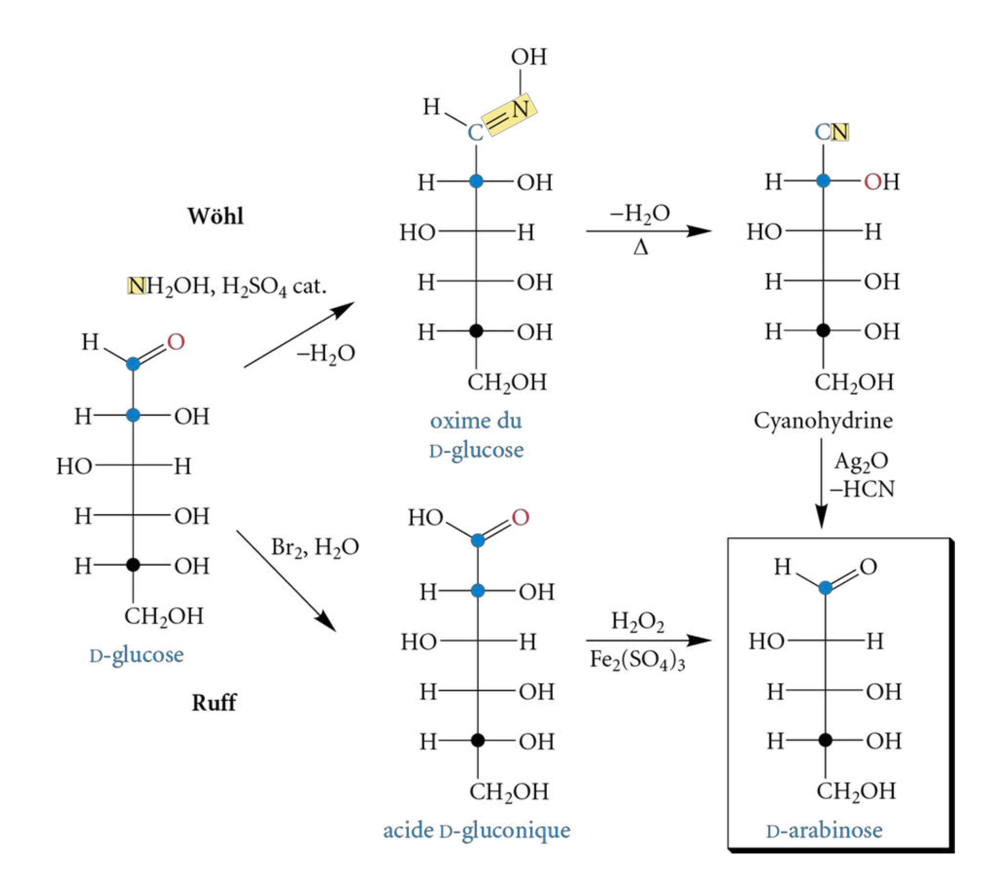


Figure 2.32
Formation du D-arabinose par dégradation du D-glucose (Wöhl et Ruff)

Exemple 2.6

Quel est l'aldose formé à la suite de deux dégradations successives de Wöhl sur le L-idose ?

Solution

Deux dégradations de Wöhl successives sur le L-idose enlèvent les deux carbones stéréogéniques au haut de la chaîne pour produire le L-thréose.

CHO | CHO | CHO
H—OH | |
HO—H | HO—H |
H—OH | H—OH | H—OH
HO—H | HO—H | HO—H
CH_2OH | CH_2OH | CH_2OH

L-idose —Wöhl→ —Wöhl→ L-thréose

Exercice 2.13 Un aldose se transforme en diacide optiquement inactif après un traitement avec de l'acide nitrique. Deux dégradations successives de Ruff sur cet aldose créent du D-thréose. Quel est le nom de l'aldose de départ ?

2.4.6 Formation des glycosides

Les hémiacétals et les hémicétals réagissent avec un alcool en présence d'une quantité catalytique d'acide pour créer respectivement un acétal et un cétal (*voir la section 1.6.4, p. 17*).

Les monosaccharides cycliques réagissent avec les alcools (R—OH) de façon similaire pour former des **glycosides**. Le **lien glycosidique** est formé entre le carbone anomérique (C1 ou C2) et l'oxygène de l'alcool utilisé. Le mécanisme de cette réaction est décrit dans la figure 2.33 en prenant comme modèle la réaction entre le D-glucopyranose et le méthanol. Le OH sur le carbone anomérique est d'abord protoné, puis expulsé (sous forme de molécule de H_2O) grâce à la participation du doublet libre de l'atome d'oxygène adjacent pour créer un ion oxonium intermédiaire (le carbone anomérique C1 est maintenant hybridé sp^2). L'alcool peut ensuite attaquer cet intermédiaire planaire soit par la face supérieure (flèche a), soit par la face inférieure (flèche b). Cette attaque est suivie de la perte d'un proton pour donner un mélange d'anomères α et β. L'identification des deux glycosides se fait en nommant la partie carbonée de l'alcool ajoutée d'un « -yl », puis en accolant le nom du monosaccharide en remplaçant le suffixe « -ose » par le suffixe « -oside ». La réaction du D-glucopyranose avec le méthanol donne ainsi un mélange de méthyl-α-D-glucopyranoside et de méthyl-β-D-glucopyranoside.

Figure 2.33
Mécanisme de formation des glycosides

D-glucopyranose (hémiacétal) — H^+ cat., CH_3OH — $-H_2O$ — Ion oxonium, avec carbone hybridé sp^2

Attaque selon b) — Attaque selon a)

méthyl-α-D-glucopyranoside (acétal) + méthyl-β-D-glucopyranoside (acétal)

Lien glycosidique

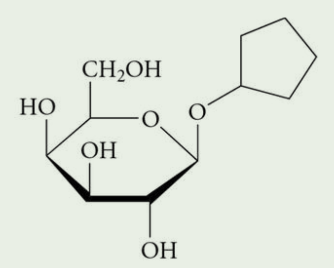
La formation du lien glycosidique fait en sorte que le cycle ne peut plus être en équilibre avec sa forme ouverte. La mutarotation (*voir la section 2.3.3, p. 67*) est empêchée, et les tests de Tollens, de Fehling ou de Benedict (*voir la section 2.4.2.1, p. 77*) sont négatifs. Le glycoside est donc un monosaccharide **non réducteur**.

L'hydrolyse du lien glycosidique s'effectue par un traitement en milieu acide aqueux (H_3O^+, H_2O) pour régénérer le monosaccharide de départ.

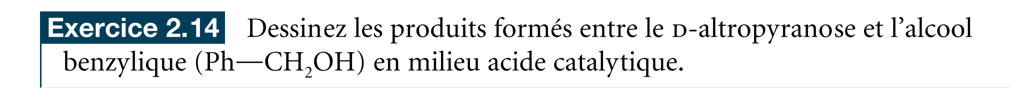
Exemple 2.7

Dessinez la projection de Haworth du cyclopentyl β-D-galactopyranoside.

Solution



cyclopentyl β-D-galactopyranoside



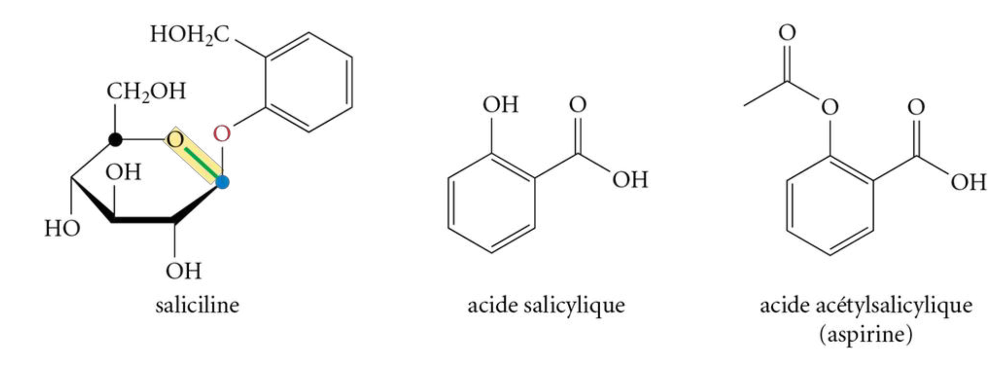
Exercice 2.14 Dessinez les produits formés entre le D-altropyranose et l'alcool benzylique (Ph—CH_2OH) en milieu acide catalytique.



La saliciline est présente dans l'écorce de saule.

Les glycosides formés par l'union d'un monosaccharide et d'un composé non glucidique sont appelés **hétérosides**. La partie non glucidique est appelée **aglycone**. Les glycosides sont des substances produites naturellement. Par exemple, la saliciline est un anti-inflammatoire extrait du saule et connu depuis l'Antiquité. Son ingestion provoque l'hydrolyse du lien glycosidique, et l'alcool est ensuite métabolisé (oxydé) en acide salicylique, qui a les mêmes propriétés biologiques que l'aspirine (*voir la figure 2.34*). Dans la saliciline, l'aglycone est le cycle aromatique avec son substituant CH_2OH.

Figure 2.34
Structures de la saliciline, de l'acide salicylique et de l'aspirine



saliciline — acide salicylique — acide acétylsalicylique (aspirine)

Les glycosides formés par l'union de deux ou de plusieurs monosaccharides sont appelés **holosides**. À titre d'exemple, le saccharose (ou sucre de table) est un holoside. Les holosides (disaccharides et polysaccharides) seront étudiés dans la section 2.7 (*voir p. 93*).

2.4.7 Formation d'éthers

Toutes les fonctions alcools présentes sur un monosaccharide peuvent être alkylées en utilisant un excès de sulfate de diméthyle ($(CH_3)_2SO_4$) en milieu basique (OH^-) ou un excès d'iodure de méthyle (CH_3I) avec l'oxyde d'argent (Ag_2O). Ces conditions permettent de transformer le D-glucopyranose (mélange d'anomères $\alpha+\beta$) en 1,2,3,4,6-pentaméthyl-D-glucopyranose (*voir la figure 2.35, page suivante*). Les groupes méthoxyles en position 2, 3, 4 et 6 sont des éthers ordinaires, et leur hydrolyse nécessite des conditions acides très rigoureuses (chauffage avec HI). Le groupe méthoxyle en position 1 est plus facilement hydrolysable, puisqu'il fait partie du lien glycosidique (acétal). Un traitement en milieu acide aqueux permet donc l'hydrolyse sélective en C1 sans altérer les fonctions éthers sur les autres carbones.

$$H_3CO-\overset{\overset{O}{\|}}{\underset{\underset{O}{\|}}{S}}-OCH_3$$

Le sulfate de diméthyle est un agent méthylant utile en synthèse.

Figure 2.35 Alkylation des fonctions alcools du D-glucose

D-glucopyranose ($\alpha+\beta$) — $(CH_3)_2SO_4$, OH^- ou CH_3I, Ag_2O → pentaméthyl D-glucopyranoside ($\alpha+\beta$) — H_3O^+, H_2O → 2,3,4,6-tétra-*O*-méthyl D-glucopyranose ($\alpha+\beta$)

Exercice 2.15 Décrivez le mécanisme de l'hydrolyse en milieu acide du méthyl D-glucopyranoside en D-glucopyranose.

X = Cl, Br, I
Halogénure d'acyle

Anhydride

2.4.8 Estérification des alcools

L'estérification des alcools sur les monosaccharides s'effectue en utilisant un halogénure d'acyle ou un anhydride (les mécanismes de ces réactions seront étudiés dans le chapitre 3) en milieu basique. Avec un excès de l'un ou l'autre de ces réactifs, toutes les fonctions alcools sont estérifiées. L'estérification du β-D-glucopyranose conduit ainsi au penta-*O*-acétyl-β-D-glucopyranose. En partant du méthyl-α-D-glucopyranoside, l'estérification se produit sur les OH en position 2, 3, 4 et 6 (*voir la figure 2.36*).

Figure 2.36 Estérification des fonctions alcools des monosaccharides

α-D-glucopyranose — Pyridine → pentaacétyl-α-D-glucopyranose ($AcO = CH_3COO$)

méthyl-α-D-glucopyranoside — Pyridine → méthyl-2,3,4,6-tétraacétyl-α-D-glucopyranoside

2.4.9 Acétals et cétals

La protection de deux groupes OH peut s'effectuer simultanément par la formation d'acétals ou de cétals. Le benzaldéhyde (PhCHO) et l'acétone (propan-2-one, $CH_3—CO—CH_3$) sont souvent des réactifs utilisés à cette fin (*voir la figure 2.37*).

Le benzaldéhyde est utilisé pour la protection des diols-1,3 (*cis* et *trans*). Ainsi, la réaction du benzaldéhyde avec le méthyl-α-D-glucopyranoside conduit uniquement au dérivé benzylidène-4,6. L'importance de cette réaction réside dans sa généralité et sa grande sélectivité pour former un acétal à six chaînons à partir des fonctions OH sur les positions 4 et 6. Les autres fonctions OH (aux positions 2 et 3) ne sont pas touchées et peuvent être manipulées subséquemment (éthérification, estérification, etc.). Le groupe benzylidène peut être enlevé de deux façons : par une hydrolyse acide (H_3O^+, H_2O) ou par hydrogénation catalytique (H_2, Pd/C). Cette dernière méthode offre l'avantage d'être sélective au groupement benzylidène sans toucher à la fonction cétal du lien glycosidique.

Figure 2.37
Protection des diols-1,2 et des diols-1,3 par la formation de cétals et d'acétals

L'acétone est utilisée préférentiellement pour former des cétals avec les diols-1,2 de géométrie *cis* (du même côté). Par exemple, la réaction de l'acétone avec le méthyl-β-D-ribofuranoside forme un cétal à cinq chaînons (aussi appelé « acétonide » ou « isopropylidène ») avec les fonctions OH en position 2 et 3 (géométrie *cis*) pour donner le méthyl-β-D-isopropylidène-2,3-ribofuranoside.

Les fonctions cétals et acétals sont stables en milieu basique, en milieu oxydant et en milieu réducteur, mais elles sont hydrolysées en milieu acide aqueux.

Exercice 2.16 Indiquez les réactifs nécessaires pour effectuer les transformations suivantes.

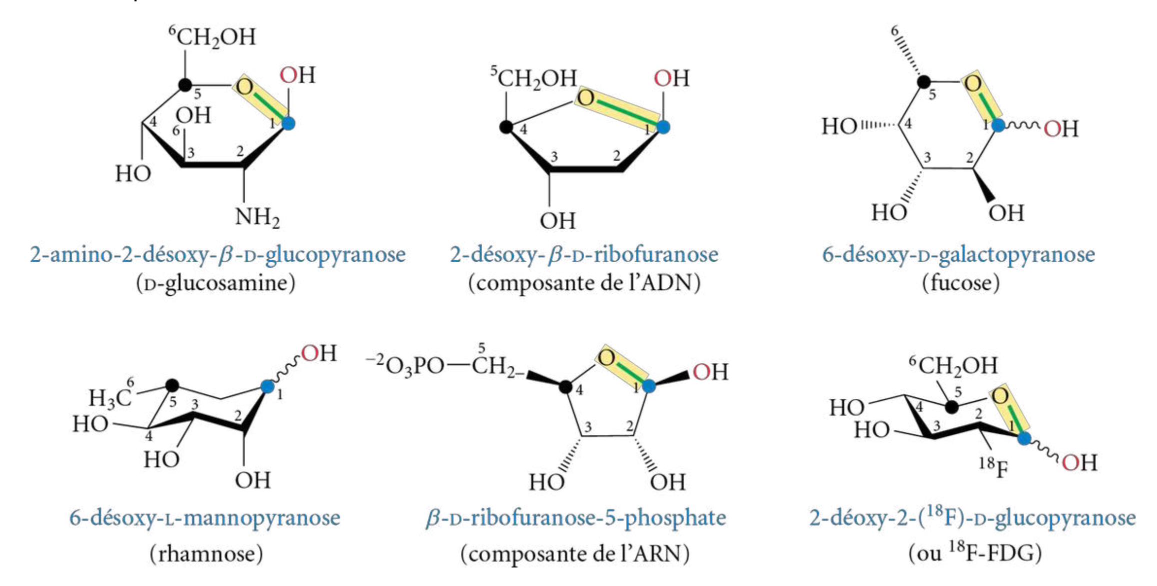
2.5 Quelques monosaccharides modifiés

Dans la nature, il existe plusieurs composés ayant la même structure de base que les monosaccharides dits « classiques » (*voir les figures 2.9 et 2.10, p. 63 et 64*), mais ils ont toutefois certaines particularités.

Les aminoglycosides sont des monosaccharides naturels (produits par des bactéries) pour lesquels une des fonctions alcools (OH) est remplacée par une fonction amine (NH_2), d'où leur dénomination. Le groupe amine (NH_2) est souvent situé sur le carbone adjacent au carbone anomérique (le C2 pour les aldoses). La D-glucosamine (2-amino-2-désoxy-β-D-glucopyranose) est un exemple d'aminoglycoside très connu (*voir la figure 2.38, page suivante*). La D-glucosamine est l'élément de base d'un polysaccharide, la chitine (*voir la section 2.7.3, p. 96*). La D-glucosamine est utilisée comme supplément pour combattre les douleurs articulaires causées par l'arthrose, mais son efficacité reste controversée.

Le 2-désoxy-β-D-ribofuranose est une composante essentielle dans la structure de l'acide désoxyribonucléique (ADN). Ce monosaccharide a un OH substitué par un H par rapport à la structure de base, le ribofuranose. Cette perte d'un groupement OH n'est pas un cas unique, et d'autres exemples de déoxy-ose existent, notamment le D-fucose (6-déoxy-D-galactose) et le D-rhamnose (6-déoxy-D-mannose).

Figure 2.38 Exemples de monosaccharides modifiés



Le β-D-ribofuranose-5-phosphate est l'un des très nombreux intermédiaires phosphatés produits dans le métabolisme des glucides.

Un monosaccharide de synthèse, le 2-déoxy-2-(^{18}F)-D-glucopyranose (ou ^{18}F-FDG) a été créé par l'industrie pharmaceutique et est utilisé en imagerie médicale. Cette molécule dérive du D-glucose pour lequel le OH en C2 est remplacé par un fluor radioactif (^{18}F). Cet isotope se désintègre rapidement (approximativement 110 minutes) en émettant des positons (ou positrons, particules β^+). Le ^{18}F-FDG est utilisé comme traceur dans la tomographie par émission de positons (TEP, ou *PET scan* en anglais). Après ingestion, ce monosaccharide est absorbé beaucoup plus rapidement par des cellules très énergivores et consommatrices de glucose, notamment celles du foie et du cerveau, et les cellules cancéreuses. Une image est obtenue grâce à l'émission des positons, localisant avec précision les zones de fortes concentrations du traceur, donc l'activité des métabolismes cellulaires. Un organe affecté par un cancer est facilement diagnostiqué par la présence de zones beaucoup plus brillantes sur l'image obtenue. Le ^{18}F-FDG est aussi utilisé pour déceler les régions actives du cerveau lors d'activités cognitives.

2.6 Oligosaccharides

Les oligosaccharides naturels (2 à 10 unités de monosaccharides) se trouvent principalement sous forme de disaccharides (deux monosaccharides liés entre eux par une liaison glycosidique), dont les plus importants incluent le maltose, le cellobiose, le lactose et le saccharose.

2.6.1 Maltose

Le maltose (*voir la figure 2.39*) est appelé « sucre de malt ». Ce disaccharide est issu de l'hydrolyse de l'amidon, un polysaccharide (*voir la section 2.7.1, p. 93*), par une enzyme α-amylase. Cette enzyme est présente dans la salive humaine et amorce le processus de digestion de l'amidon. Les aliments riches en amidon (riz, pomme de terre) qui sont mastiqués longtemps peuvent avoir un goût légèrement sucré en bouche.

Figure 2.39 Projection de Haworth et représentation de Reeves du β-maltose

α-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose
(β-maltose)

Le maltose résulte de l'union de deux unités de glucose liées par une liaison glycosidique α(1→4). Cette appellation indique que la liaison glycosidique s'établit entre le OH en C1 (carbone anomérique) orienté α du premier monosaccharide et le OH en C4 du deuxième monosaccharide. En solution, ce disaccharide est en équilibre avec sa forme ouverte (anomères α et β), ce qui permet le phénomène de mutarotation et les réactions positives aux tests de Tollens, de Fehling et de Benedict (pour le deuxième monosaccharide seulement). Le maltose est un glucide réducteur. Le nom systématique du maltose est créé en prenant le monosaccharide réducteur (celui avec la fonction hémiacétale) comme unité principale en « -ose »; l'autre monosaccharide est une ramification (en « -yl »). Le type de lien glycosidique qui les unit est ensuite mentionné. Le nom systématique pour l'anomère β est donc le α-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose.

La dégradation du maltose en ses deux unités de D-glucopyranose se termine dans le petit intestin par la maltase, une enzyme hydrolysant sélectivement le lien glycosidique α(1→4). La maltase est aussi présente dans la levure de bière, et ce processus est utilisé industriellement.

Exercice 2.17 En vous servant de la projection de Haworth et de la représentation de Reeves de la figure 2.39, dessinez la projection de Mills du β-maltose.

2.6.2 Cellobiose

Le cellobiose (*voir la figure 2.40*) est un disaccharide obtenu à partir de l'hydrolyse de la cellulose (*voir la section 2.7.2, p. 94*). Il est constitué de deux unités de glucose unies par un lien glycosidique β(1→4). Ce disaccharide est réducteur, puisque le carbone anomérique de la deuxième unité est libre.

Le cellobiose se différencie du maltose par l'orientation du lien glycosidique (β *vs* α). Cette différence est capitale, puisque les enzymes hydrolysant les liens glycosidiques α sont incapables d'hydrolyser les liens glycosidiques β, et vice-versa. Il faut donc la β-glucosidase (appelée « émulsine ») pour hydrolyser le cellobiose en D-glucose. Le cellobiose ne peut être digéré par les humains et la plupart des mammifères, mais il est assimilé par les ruminants grâce aux bactéries produisant des enzymes β-glycosidases présentes dans leur flore intestinale.

Figure 2.40 Projection de Haworth et représentation de Reeves du β-cellobiose

β-D-glucopyranosyl-(1→4)-β-D-glucopyranose
(β-cellobiose)

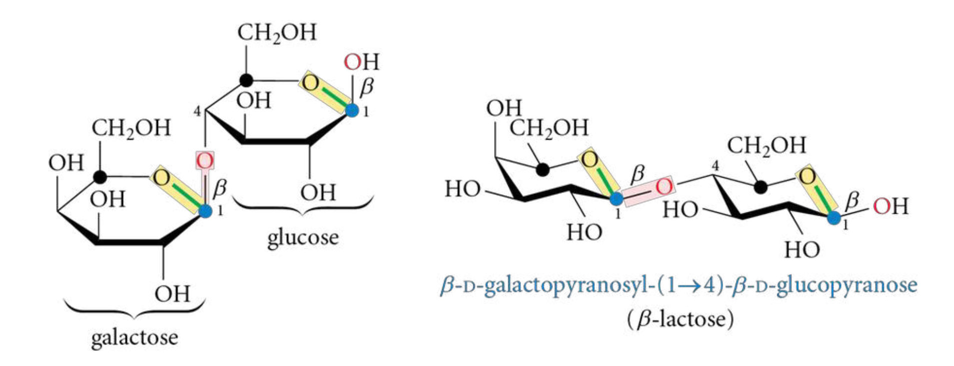
2.6.3 Lactose

Le lactose (aussi appelé « sucre de lait ») est un disaccharide présent naturellement dans le lait des mammifères. Il est composé d'une unité de galactose liée à une unité de glucose par une liaison glycosidique $\beta(1\rightarrow4)$ (*voir la figure 2.41*). Pour l'anomère α, le nom systématique est le β-D-galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose.

Le lactose est hydrolysé en D-galactose et en D-glucose par la lactase, une β-galactosidase présente dans les bactéries et dans certaines levures utilisées dans l'industrie laitière. Cette enzyme est présente dans l'intestin chez l'humain, notamment chez les enfants, mais elle diminue avec l'âge et selon les groupes ethniques : les Afro-Américains et les Asiatiques sont particulièrement touchés par cette diminution. Cette intolérance au lactose occasionne des troubles digestifs pouvant être évités en ingérant, au préalable, des capsules de lactase (Lactaid). Il ne faut pas confondre l'intolérance au lactose avec la galactosémie, une maladie génétique rare observée chez certains nouveau-nés. Cette maladie vient du fait que le galactose est métabolisé incorrectement à la suite d'une déficience de l'enzyme responsable de la dégradation du D-galactose en D-glucose. Une alimentation pauvre en lactose et en galactose est nécessaire.


Le petit-lait du fromage est une source de lactose.

Figure 2.41
Projection de Haworth et représentation de Reeves du β-lactose



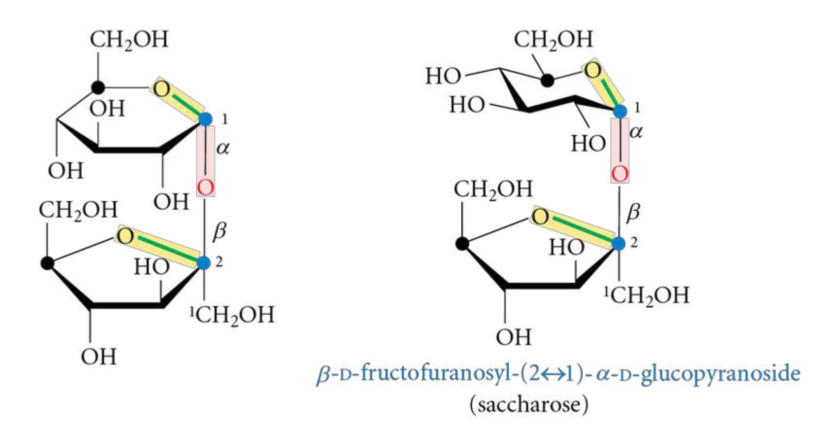
2.6.4 Saccharose

Le saccharose (aussi appelé « sucrose » ou « sucre de table ») est le disaccharide le mieux connu (*voir la figure 2.42*). Qu'il soit blanc (raffiné) ou brun (non raffiné), ce disaccharide est obtenu principalement de la canne à sucre (20 % en poids) et de la betterave sucrière (15 % en poids). La production annuelle dépasse les 150 millions de tonnes.

Le saccharose est composé d'une unité de glucose et d'une unité de fructose. Puisque la liaison glycosidique se situe entre les deux carbones anomériques, soit le C1 du glucose et le C2 du fructose, il n'est pas réducteur et ne subit pas la mutarotation.


Plants de canne à sucre

Figure 2.42
Projection de Haworth et représentation de Reeves du saccharose



CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Sucrer sans sucre…

Les édulcorants sont des substances naturelles ou de synthèse qui donnent un goût sucré. Ils sont plus souvent synonymes de produits sucrants sans apport calorique ou, du moins, ayant un apport calorique moindre que le sucre. Deux catégories existent, soit les édulcorants intenses et les édulcorants de charge. Les édulcorants intenses ont un pouvoir sucrant très élevé, alors que les édulcorants de charge ont un pouvoir sucrant similaire à celui du sucre de table. Le pouvoir sucrant s'établit par comparaison avec le saccharose comme référence en lui attribuant la valeur 1. Un édulcorant avec un pouvoir sucrant de 10 est donc 10 fois plus sucré que le saccharose pour une masse équivalente.

Les glucides et les glucitols naturels ont tous un goût sucré; une comparaison de leur pouvoir sucrant est présentée dans le tableau ci-dessous. Les glucitols sont principalement obtenus de façon industrielle par la réduction du monosaccharide correspondant. La majorité d'entre eux a un pouvoir sucrant inférieur au saccharose, et certains monosaccharides sont relativement peu sucrés (lactose, galactose). Seuls le fructose et les sucres invertis ont un pouvoir sucrant supérieur à 1.

Pouvoir sucrant de glucides et de glucitols naturels

Glucide	Pouvoir sucrant
saccharose	1
Miel	1,00-1,35
fructose	1,1-1,3
Sucre inverti	1,15
xylose	0,9-1,0
glucose	0,7
mannose	0,6
maltose	0,4-0,6
galactose	0,3
cellobiose	0,3
lactose	0,25

Glucitol (polyol)	Pouvoir sucrant
xylitol	0,9-1,0
maltitol	0,80-0,95
mannitol	0,51-0,69
sorbitol	0,5-0,6
galactitol	0,41-0,46
lactitol	0,3-0,4

L'intérêt pour les édulcorants date de la Rome antique. L'utilisation du sucre de plomb, soit le $(CH_3COO)_2Pb$, était largement répandue, mais elle a heureusement été interdite en raison d'intoxications graves. Mais, pour avoir un goût sucré, faut-il qu'un édulcorant possède une structure moléculaire apparentée aux glucides? Absolument pas! La recherche a permis la découverte et la mise en marché de plusieurs molécules de synthèse qualifiées d'édulcorants intenses dont la structure n'a rien de semblable aux glucides. Six édulcorants intenses sont actuellement utilisés comme additifs alimentaires: la saccharine, le cyclamate, l'aspartame, l'acésulfame-potassium, le sucralose et le néotame (*voir la figure de la page suivante*). Leur pouvoir sucrant est décrit dans le tableau ci-dessous.

La **saccharine** est le premier édulcorant intense de synthèse. Sa découverte, faite par **Ira Remsen** (1846-1927) et **Constantin Fahlberg** (1850-1910) de l'Université Johns Hopkins, date de 1879. Elle a été popularisée pendant la Deuxième Guerre mondiale lorsque le sucre était rationné, et sa popularité n'a cessé d'augmenter depuis. Son pouvoir sucrant est de 300 à 500, mais elle laisse un goût métallique en bouche. Pour cette raison, elle est souvent mélangée à d'autres édulcorants.

Pouvoir sucrant de certains édulcorants de synthèse commerciaux

Édulcorant de synthèse	Pouvoir sucrant	Nom commercial
Cyclamate	30-40	Sucaryl, SugarTwin
Aspartame	200	Equal, NutraSweet
Acésulfame-potassium	200	Sunett, Sweet One
Aspartame/acésulfame	350	Twinsweet
Saccharine	300-500	Sweet'n Low
Sucralose	600	Canderel, Splenda, Aqualoz
Néotame	7000-13 000	–

Le **cyclamate** (de sodium), découvert en 1937 par **Michael Sveda** (1912-1999) de l'Université de l'Illinois, a un pouvoir sucrant de 30 à 40. Ce produit est devenu la propriété d'Abbott Laboratories dans les années 1950, qui pensait l'utiliser pour cacher l'amertume de certains médicaments. Pourtant reconnu comme inoffensif en 1958, il a été retiré du marché américain en 1970 par la Food and Drug Administration (FDA). Cet édulcorant est toujours approuvé et vendu dans plus de 55 pays, incluant le Canada.

L'**aspartame** a été découvert en 1965 par la compagnie G. D. Searle (maintenant Monsanto). Cette molécule est un dipeptide[3] de l'acide aspartique et de la phénylalanine (sous forme d'ester méthylique) et possède un pouvoir sucrant de 200. Lorsqu'ingéré, l'aspartame se décompose en ses acides aminés de base et en méthanol. Cet édulcorant est une source de phénylalanine et il est

Saccharine | Cyclamate de sodium | Aspartame

Acésulfame K | Sucralose | Néotame

Structures d'édulcorants intenses commerciaux (de synthèse)

déconseillé aux personnes souffrant de phénylcétonurie, une maladie rare due à une insuffisance enzymatique pour métaboliser cet acide aminé.

L'**acésulfame-K** a été découvert en 1967 par la compagnie Hoechst AG. Son pouvoir sucrant est de 180 à 200; il est donc aussi sucré que l'aspartame. Cet édulcorant laisse un goût amer en bouche et, pour cette raison, il est utilisé avec d'autres édulcorants. En 1995, le sel aspartame-acésulfame est commercialisé sous le nom de Twinsweet, et la combinaison des deux augmente son pouvoir sucrant à 350 (phénomène de synergie). L'acésulfame-potassium est souvent combiné avec l'aspartame, un mélange présent dans la plupart des boissons gazeuses.

Le **sucralose** a été découvert en 1976 par les scientifiques de Tate & Lyle, et il a été commercialisé sous les noms de Canderel, Splenda et Aqualoz. Cet édulcorant au pouvoir sucrant de 600 est obtenu à partir d'une chloration sélective du saccharose dans laquelle trois groupes hydroxyles (OH) ont été substitués par des atomes de chlore. Ce glucide n'est pas métabolisé par l'organisme et il n'est donc pas calorique.

Le **néotame** a été mis au point en 1991 par la compagnie Monsanto en collaboration avec plusieurs universités américaines. Sa structure est similaire à celle de l'aspartame, et il fait partie de la deuxième génération d'édulcorants dipeptidiques. Sa structure ne diffère de l'aspartame que par un groupe 3,3-diméthylbutyl sur la fonction amine primaire de l'acide aspartique. Cette différence change le profil de la molécule, puisque la dégradation en acide aspartique et en phénylalanine est inexistante. Le pouvoir sucrant est très impressionnant, soit de 7000 à 13 000.

Les édulcorants de synthèse ont créé beaucoup d'inquiétude concernant les risques sur la santé à court et à long terme. Paradoxalement, la demande est grandissante, étant donné les problèmes d'obésité actuels. La saccharine et le cyclamate ont été soupçonnés d'être des substances cancérigènes, mais aucune étude n'a démontré ces allégations de façon concluante.

Le **stévia** est un édulcorant de source naturelle extrait des feuilles de l'espèce *Stevia rebaudiana*. Ces plantes originaires d'Amérique du Sud ont été utilisées pendant des siècles par les Amérindiens Guarani (aliments, tisanes, potions médicinales). Les extraits contiennent plusieurs glycosides, dont le stévioside et le rébaudioside qui ont un pouvoir sucrant de 250 à 300.

En 1971, le Japon devient le plus grand producteur et consommateur de stévia au monde. Le stévia gagne en popularité, et d'autres pays adoptent cet édulcorant. Il a été interdit aux États-Unis jusqu'en 1995, mais approuvé depuis. Il est toujours interdit au Canada ainsi que dans plusieurs pays de l'Union européenne (la France l'a autorisé en 2010).

Les édulcorants représentent un marché qui se chiffre en milliards de dollars. L'aspartame est le plus utilisé (44 %), suivi du sucralose (17 %), du stévia (14 %), de l'acésulfame-potassium (10 %) et du cyclamate (9 %).

L'hydrolyse du saccharose fournit un mélange équimolaire de D-glucose et de D-fructose, appelé « sucre inverti ». Ce nom vient du fait qu'il y a inversion du pouvoir rotatoire pendant l'hydrolyse, passant de +66° pour le saccharose à −20° pour le mélange hydrolysé (le D-fructose est fortement lévogyre). Un exemple de sucre inverti naturel est le miel. Les abeilles extraient des fleurs le nectar riche en saccharose, puis l'hydrolysent à l'aide d'enzymes appelées « invertases ». Le miel est donc principalement constitué de glucose et de fructose.

Exercice 2.18 Comment le lactose et le cellobiose réagiront-ils aux tests de Fehling et de Benedict ? Le phénomène de mutarotation sera-t-il observé ?

Exercice 2.19 Dessinez la représentation de Reeves des disaccharides suivants.

a) β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-fructofuranose (lactulose)
b) α-D-galactopyranosyl-(1→6)-D-glucopyranose (mélibiose)
c) α-L-rhamnopyranosyl-(1→6)-D-glucopyranose (rutinose)

Exercice 2.20 Quels sont les noms systématiques des disaccharides suivants ?

a) gentiobiose

b) 2-α-mannobiose

2.7 Polysaccharides

Les polysaccharides sont de longues chaînes constituées de dizaines, voire de milliers de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques. Ils sont non réducteurs, ne présentent pas de phénomène de mutarotation et n'ont aucun pouvoir sucrant. Ils comprennent les homopolysaccharides et les hétéropolysaccharides. Les homopolysaccharides ne sont constitués que d'un seul monosaccharide, et le nom général du polysaccharide dérive du nom du monosaccharide le constituant en remplaçant le suffixe « -ose » par le suffixe « -an ». Les polysaccharides composés de glucose sont appelés **glucans** (galactose → galactans, mannose → mannans, etc.). Les hétéropolysaccharides sont formés de plusieurs monosaccharides différents. Selon l'architecture des chaînes, les polysaccharides peuvent être linéaires, ramifiés ou mixtes. Quelques-uns des polysaccharides les plus importants sont présentés ici.

2.7.1 Amidons et glycogène

L'**amidon**, un polysaccharide constitué uniquement de D-glucose, représente la réserve nutritive des végétaux. Il peut être entreposé dans les tiges, les fruits, les tubercules ou les racines. Sa composition varie selon l'espèce qui le produit. Il est le constituant majeur des pommes de terre, des bananes, du riz, des graines de céréales et du maïs. Les unités de glucose sont liées par des liaisons glycosidiques α(1→4). L'amidon est constitué de deux polymères, soit l'amylose (environ 20 %) et l'amylopectine (80 %).

L'**amylose** est un polymère linéaire composé de 50 à 300 unités de D-glucose (*voir la figure 2.43, page suivante*). L'**amylopectine** est un polymère ramifié et composé de plus d'unités de glucose, soit de 300 à 5000 unités. La chaîne principale de l'amylopectine ainsi que les ramifications sont constituées d'unités de glucose liées par des liaisons

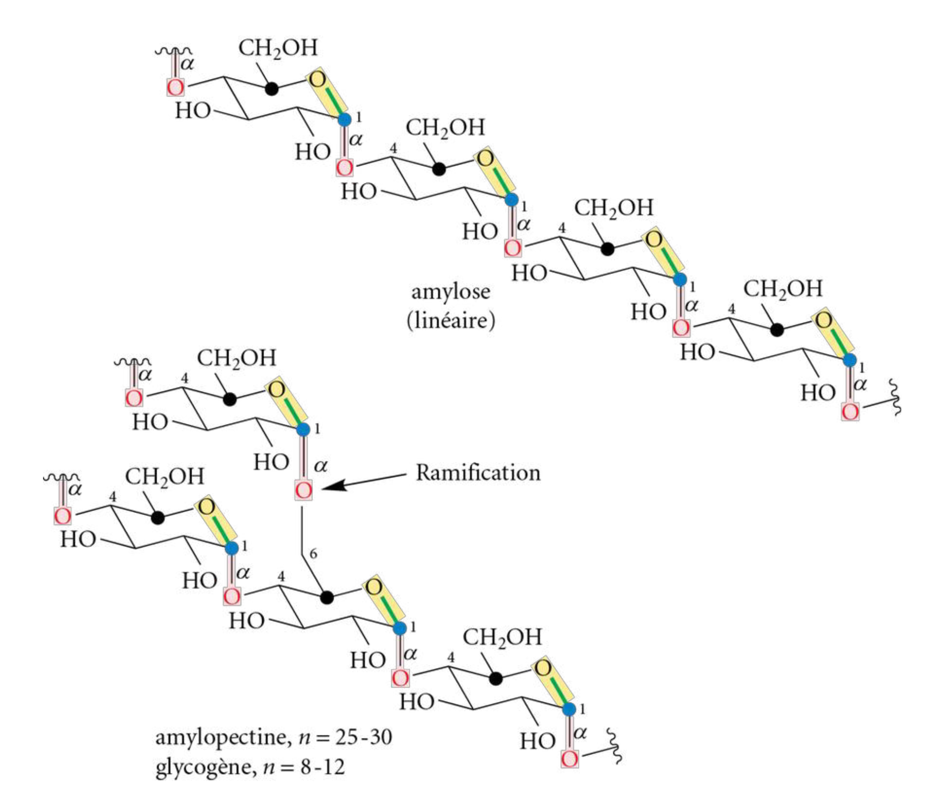


Figure 2.43
Structures de l'amylose, de l'amylopectine et du glycogène

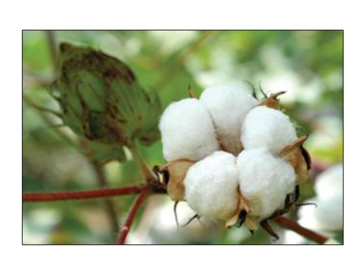
glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$. Les ramifications se produisent toutes les 25 à 30 unités de la chaîne, et elles sont liées à celle-ci par une liaison glycosidique $\alpha(1\rightarrow6)$.

Le **glycogène** peut contenir jusqu'à 100 000 unités de glucose et constitue la réserve d'énergie chez les mammifères. Il est emmagasiné dans le foie et les muscles. Sa structure possède plus de ramifications que l'amylopectine, soit toutes les 8 à 12 unités de la chaîne principale (*voir la figure 2.43*).

La forme linéaire la plus stable de l'amylose n'est pas celle représentée dans la figure 2.43. Cette chaîne adopte en fait une structure hélicoïdale (hélice droite) dans laquelle chaque tour d'hélice est constitué de six unités de glucose. Le **test de Lugol** est utilisé pour détecter l'amylose. Une solution de Lugol se compose de diiode (I_2) et d'iodure de potassium (KI). En présence d'amidon, l'addition de Lugol donne une coloration intense bleu nuit. Ce phénomène est dû au fait que l'iode s'insère à l'intérieur de l'hélice pour donner ce complexe coloré. Le test au Lugol fonctionne aussi avec l'amylopectine et le glycogène, mais le complexe formé est rouge-brun.

Le glycogène est un facteur tampon très important dans le contrôle de la glycémie. Si le taux de glucose sanguin est trop élevé, de l'insuline est sécrétée par le pancréas pour activer les cellules (foie et muscles) à absorber le glucose excédentaire et à l'entreposer sous forme de glycogène. Si le taux de glucose sanguin est trop bas, du glucagon (produit par le pancréas) est sécrété afin que du glycogène (du foie) soit hydrolysé pour augmenter le taux de glucose dans le sang. Dans les muscles, la production de glucose à partir du glycogène s'effectue en présence d'adrénaline.

2.7.2 Cellulose



Le coton constitue de la cellulose à l'état pur.

La **cellulose** est un polysaccharide constitué uniquement de glucose. Non seulement c'est la substance organique la plus abondante de la planète, mais c'est aussi la principale composante des structures végétales (feuilles, branches, bois, écorce). Le coton, le chanvre et le lin ne sont constitués que de cellulose pure. Les chaînes sont linéaires, et leurs longueurs (degré de polymérisation) varient considérablement (de 200 à 12 000 unités de glucose) selon l'origine. Les unités de glucose sont liées par des liaisons glycosidiques $\beta(1\rightarrow4)$ (*voir la figure 2.44*), ce qui en fait la différence fondamentale avec

Figure 2.44 Structure de la cellulose

cellulose

les amidons et le glycogène. Les chaînes de cellulose s'associent fortement entre elles par des ponts hydrogène pour former des fibrilles qui, elles-mêmes, s'associent autour d'un axe pour former des fibres très résistantes.

La cellulose n'est pas assimilable par l'homme à cause des liaisons glycosidiques β, mais elle est indispensable pour l'apport en fibres et en minéraux. Les ruminants assimilent la cellulose par la présence de bactéries produisant des enzymes β-glycosidases dans la flore intestinale. Il en va de même pour les insectes xylophages (dont le régime alimentaire est composé de bois) comme les termites. Ces insectes possèdent aussi des bactéries productrices d'enzymes β-glycosidases dans leur système digestif.

La cellulose est une importante matière première : pâtes et papiers, fibres textiles comme la rayonne, matériaux d'emballage (cellophane), etc. Sa nitration conduit à un explosif, le nitrate de cellulose, qui est utilisé entre autres dans les munitions (poudre blanche). Les groupes OH peuvent être acétylés, produisant ainsi des acétates de cellulose à partir desquels plusieurs produits sont dérivés (fibres textiles, supports à films, bandes magnétiques). Les groupes OH peuvent être méthylés pour donner le méthylcellulose. Ce produit est utilisé pour de multiples applications, notamment dans les agents émulsifiants (shampooings, savons liquides), les gels lubrifiants, les suppléments nutritionnels, les adhésifs pour papiers peints, etc. La méthylcellulose n'est pas métabolisé par l'organisme. Pour cette raison, il est utilisé pour traiter la constipation (le Citrucel de GlaxoSmithKline). Les réactions de nitration, de méthylation et d'acétylation de la cellulose sont présentées dans la figure 2.45.

Le bioéthanol est de plus en plus utilisé comme additif pour l'essence afin de diminuer la consommation et la dépendance au pétrole. Les constructeurs automobiles peuvent produire des véhicules capables de brûler un mélange constitué de 85 % d'éthanol et de 15 % d'essence. Le bioéthanol est principalement produit à partir du maïs (source d'amidon).

Figure 2.45 Quelques réactions de la cellulose

HNO_3 / H_2SO_4 → nitrate de cellulose

$(CH_3CO)_2O$ → acétate de cellulose (AcO = CH_3COO)

1) NaOH
2) CH_3Cl → méthylcellulose

cellulose

Les amidons sont hydrolysés en glucose (par des enzymes amylases, un procédé industriel), lequel est fermenté en éthanol. La culture du maïs consacrée au bioéthanol est sans cesse grandissante et elle a malheureusement fait augmenter le prix de cette denrée.

La cellulose est théoriquement une matière très prometteuse pour la production d'éthanol cellulosique. Par contre, sa transformation en glucose est beaucoup plus difficile, puisque les matières premières sont des matériaux robustes qu'il faut broyer pour obtenir des fibres de cellulose. L'hydrolyse des fibres est aussi un défi de taille, puisque des enzymes de type β-glycosidase sont nécessaires en grandes quantités pour mettre au point un tel procédé à l'échelle industrielle. La production d'éthanol cellulosique est un domaine très actif depuis quelques années et il est donc devenu le nouvel eldorado des chercheurs.

2.7.3 Chitine, pectine et acide hyaluronique



La chitine est l'élément constitutif de la carapace des crustacés.

La **chitine** est le deuxième polysaccharide le plus abondant du monde vivant. C'est un important constituant du squelette externe des insectes et des carapaces de crustacés. À titre d'exemple, la carapace d'un homard est constituée de 25 % de chitine et de 75 % de carbonate de calcium. Ce polysaccharide linéaire ressemble beaucoup à la cellulose, sauf qu'un groupe acétamide (CH_3CONH—) remplace le OH en position C2. La chitine est utilisée entre autres pour le pansement des brûlures (propriétés cicatrisantes) et la fabrication de fils chirurgicaux.

Les **pectines** sont très abondantes dans les pépins et les zestes. Ce sont des mélanges complexes de polysaccharides ramifiés dont la chaîne principale est constituée d'unités d'acides galacturoniques (galactose avec un COOH en C6) liées par des liens glycosidiques $\alpha(1\rightarrow4)$. Les chaînes sont ramifiées au niveau des fonctions OH (liaisons $1\rightarrow2$ et $1\rightarrow4$) ainsi qu'au niveau de l'acide uronique. Cette grande diversité fait qu'il convient de parler de « pectines » et non de « la pectine ». Les fonctions acides carboxyliques peuvent former des complexes avec les ions métalliques, dont le calcium. Ce phénomène permet aux chaînes de se lier ensemble par des ponts calciques en formant un réseau complexe contenant des cavités capables d'emprisonner de grandes quantités d'eau. Les pectines forment donc des gels. Elles sont utilisées dans l'industrie alimentaire pour la fabrication de confitures et de gelées.

Les structures de la chitine, de la pectine et de l'acide hyaluronique sont représentées dans la figure 2.46.

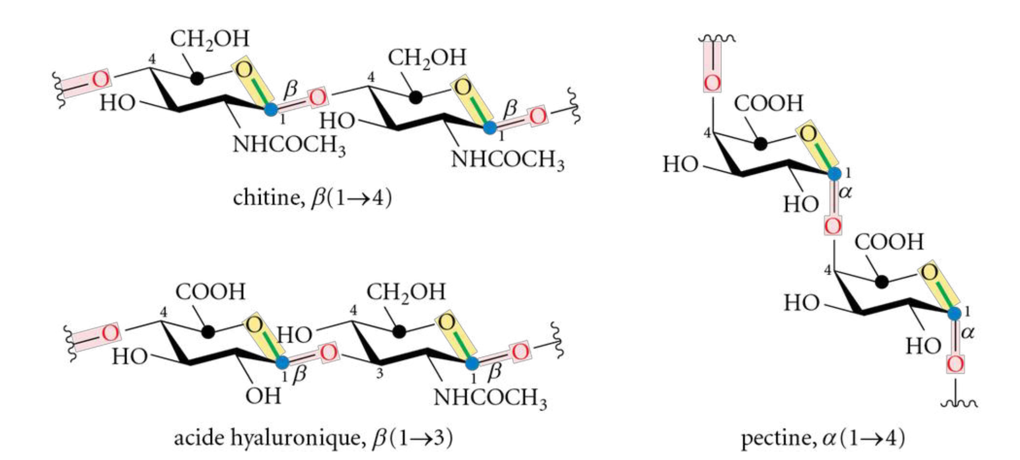


Figure 2.46
Structures de la chitine, de la pectine et de l'acide hyaluronique

L'**acide hyaluronique** est un polymère de disaccharide, ce disaccharide étant composé d'acide D-glucuronique et de D-N-acétylglucosamine liés par une liaison glycosidique $\beta(1\rightarrow3)$. Les unités disaccharidiques sont liées par des liaisons glycosidiques $\beta(1\rightarrow4)$. L'acide hyaluronique a un aspect de gel et il est présent naturellement dans la peau et le cartilage. Il est utilisé notamment en chirurgie ophtalmique (transplantations de cornées pour les cataractes), pour traiter l'arthrose du genou (lubrifiant des articulations), dans les produits de beauté (crèmes anti-âge) et en médecine esthétique (pour combler des rides).

SUR LES TRACES DE STEPHEN HANESSIAN

L'architecte de la beauté en chimie médicinale

Dans un article paru en 2005, Stephen Hanessian déclarait que les chercheurs en synthèse organique se distinguent souvent par des approches individuelles. Il décrivait ainsi le type Nike (« Fais-le, c'est tout »), le type Sinatra (« À ma façon »), le type Kekulé (« Ça m'est venu dans un rêve ») ou encore le type Archimède (« Eurêka ! »).

Mais quel est le type « Hanessian » ? Avec, à son actif, 450 publications, 3 monographies, 38 brevets, 3 doctorats honorifiques, une ribambelle de prix, une réaction et un type de révélateur à son nom, 250 chercheurs diplômés formés dans ses laboratoires et plusieurs collaborations avec les géants pharmaceutiques, la langue française manque décidément de superlatifs pour le décrire convenablement !

Né en 1935, Stephen Hanessian obtint son doctorat en 1960 à l'Université d'État de l'Ohio et travailla ensuite comme chercheur pour la compagnie Parke-Davis à Ann Arbor, au Michigan, pendant sept ans.

En 1968, il devint professeur de chimie à l'Université de Montréal, où il commença un programme de synthèse de produits naturels basé sur l'approche Chiron, c'est-à-dire la reconnaissance, dans la molécule cible, d'une séquence stéréochimique présente dans un composé naturel simple.

Pour le professeur Hanessian, les monosaccharides naturels représentent une banque inépuisable de composés aux stéréochimies distinctes, donc des points de départ très intéressants pour la synthèse de produits naturels. En 1977, il publia une approche de synthèse fort élégante de l'érythronolide A, la partie aglycone de l'antibiotique érythromycine, à partir du α-D-glucopyranose (*voir la figure ci-dessous*).

L'emploi des monosaccharides comme point de départ lui permit de synthétiser moult composés ayant des propriétés antibiotiques, antivirales et anticancéreuses, ce qui fait qu'il devint, dans les années 1980, un chimiste médicinal de renommée mondiale. L'Université de Montréal lui attribua en 1980 la première chaire de chimie médicinale (chaire McConnell) à laquelle s'ajoutera, en 1990, la chaire en chimie médicinale du Conseil de recherches en sciences naturelles et en génie du Canada.

Supervisant une trentaine de chercheurs dans ses laboratoires, le professeur Hanessian passa ensuite à la vitesse grand V : les synthèses de produits naturels se succédèrent à un rythme accéléré, et ses champs d'intérêt s'étendirent à la chimie médicinale, la synthèse asymétrique, la reconnaissance moléculaire et les méthodes de synthèse assistées par ordinateur.

Récipiendaire des prix Urgel-Archambault (1987) et Marie-Victorin (1996), et personnalité de l'année dans la catégorie des sciences humaines, sciences pures et technologie au Gala Excellence 1996 du journal *La Presse*, le professeur Hanessian fut fait officier de l'Ordre du Canada en 1998 et reçut le premier prix Bernard-Belleau en chimie médicinale de la Société canadienne de chimie ainsi que la médaille du 50e anniversaire du Jubilé de la Reine, en 2002.

Interrogé par *La Presse*, le professeur Hanessian résuma la philosophie de toute une carrière : « Avec la passion et un travail ardu, honnête, la récompense vient toujours. » Quelqu'un peut-il en douter ?

RÉSUMÉ

Notions essentielles

- Les glucides sont des composés de formule générale $C_n(H_2O)_n$ (monosaccharides) ou $C_n(H_2O)_{n-1}$ (oligosaccharides et polysaccharides). Ce sont des polyhydroxyaldéhydes (aldoses) et des polyhydroxycétones (cétoses). (section 2.1)
- Les glucides comprennent les monosaccharides (1 unité), les oligosaccharides (2 à 10 unités) et les polysaccharides (plus de 10 unités). (section 2.1)
- Les monosaccharides possèdent des chaînes variant généralement de trois à six carbones. Les chaînes courtes existent sous forme linéaire. Les chaînes plus longues existent principalement sous forme d'hémiacétals cycliques à cinq ou à six chaînons. (section 2.1)
- Les monosaccharides linéaires sont représentés par des projections de Fischer et des représentations de Tollens (projections de Fischer cyclisées). Le groupe OH sur le dernier carbone asymétrique détermine si le monosaccharide est de configuration D (OH à droite) ou L (OH à gauche). La plupart des monosaccharides naturels sont de configuration D. (sections 2.2 et 2.3.3)
- Les monosaccharides existant sous forme d'hémiacétals cycliques sont représentés par des projections de Haworth, des projections de Mills et des représentations de Reeves (ou représentations conformationnelles). La formation de cycles à cinq (furanoses) ou à six (pyranoses) chaînons engendre la formation d'un nouveau centre stéréogénique appelé « carbone anomérique ». Le OH nouvellement formé sur ce carbone peut adopter deux orientations : l'anomère α (orienté vers le bas en série D) et l'anomère β (orienté vers le bas en série D). (section 2.2)
- En solution, les hémiacétals cycliques sont en équilibre avec leurs chaînes ouvertes, créant ainsi le phénomène de mutarotation. (section 2.3)
- Les glucides réagissent de nombreuses façons (*voir le résumé des réactions des glucides à la page suivante*). Les réactions exigeant la présence d'une chaîne ouverte s'effectuent normalement, puisque l'équilibre en faveur de la chaîne ouverte est déplacé. (section 2.4)
- Les glucides réagissant positivement aux tests de Fehling, de Tollens ou de Benedict sont appelés « sucres réducteurs » à cause de la présence de la fonction aldéhyde libre. Ces tests ne peuvent différencier les aldoses des cétoses, puisque les conditions fortement basiques provoquent l'énolisation des cétoses en aldoses. (section 2.4.2)
- Les glucides réagissent avec les alcools en milieu acide pour former des glycosides (anomères α et β). La présence du lien glycosidique empêche l'équilibre entre les formes cycliques et la chaîne ouverte. Ces monosaccharides sont non réducteurs et ne subissent plus le phénomène de mutarotation. La partie non glucidique est appelée « aglycone ». (section 2.4.6)
- Les oligosaccharides et les polysaccharides sont constitués de monosaccharides liés entre eux par des liaisons glycosidiques pouvant être orientées α ou β. Les oligosaccharides ayant la dernière unité monosaccharidique sous forme de chaîne ouverte ou d'hémiacétal cyclique sont aussi réducteurs et subissent la mutarotation. (sections 2.6 et 2.7)

Réactions des glucides (sections 2.4.1 à 2.4.9)

Br_2, H_2O
ou Fehling
ou Tollens
(oxydation
douce)

$NaBH_4$ (réduction)

Wöhl ou Ruff
Diminution de
1 carbone

Kiliani-Fischer
Augmentation de
1 carbone

+

HNO_3 (oxydation
forte)

Ph—NH—NH_2 (1 éq.)

Ph—NH—NH_2 (2 éq.)

CH_3I, Ag_2O
ou
$(CH_3)_2SO_4$, OH^-

ROH
H_2SO_4

$(CH_3CO)_2O$

PhCHO, H_2SO_4

$(CH_2OH)_2$, H_2SO_4

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES



Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de classer les glucides selon les termes suivants : monosaccharide, oligosaccharide, polysaccharide, aldose, cétose ;
- de représenter un monosaccharide en forme ouverte à l'aide des projections de Fischer et de déterminer sa configuration absolue (D ou L) ;
- de définir la relation entre deux monosaccharides (identiques, isomères de fonction, énantiomères, diastéréoisomères, épimères, anomères et aucune relation isomérique) ;
- de décrire le phénomène de mutarotation et de calculer la proportion relative d'un mélange de deux composés optiquement actifs à partir du pouvoir rotatoire du mélange et des pouvoirs rotatoires respectifs des deux composés ;
- d'illustrer la forme cyclique d'un monosaccharide par une représentation de Tollens, une projection de Haworth, une représentation de Reeves ou une projection de Mills ;
- de nommer la forme cyclique d'un monosaccharide selon la nomenclature standard ;
- de définir et d'utiliser les termes suivants : glycoside, holoside, hétéroside, aglycone, liaison glycosidique, glucide réducteur ;
- de prévoir la nature des produits obtenus et leur activité optique, ainsi que les conditions expérimentales nécessaires pour les réactions suivantes sur les glucides :
  - réduction (aldéhyde ou cétone en alcool),
  - oxydations douces (aldéhyde ou cétone [par isomérisation] en acide carboxylique),
  - oxydations fortes (aldéhyde et alcool primaire en acides carboxyliques),
  - addition de phénylhydrazine (formation de phénylhydrazones et d'osazones),
  - synthèse de Kiliani-Fischer (addition d'un carbone stéréogénique),
  - dégradation de Wöhl ou de Ruff (perte d'un carbone stéréogénique),
  - addition d'un alcool (hémiacétal [ou hémicétal] en acétal [ou cétal]),
  - alkylation des alcools (formation d'éthers),
  - acylation des alcools (formation d'esters),
  - protection de diols-1,2 et de diols-1,3 sous forme d'acétals ;
- de différencier deux monosaccharides par l'analyse de l'activité optique de leurs produits de réduction ou d'oxydation ;
- de déterminer le ou les types de liaisons glycosidiques présents dans un oligosaccharide ou un polysaccharide ;
- d'illustrer la structure d'un oligosaccharide ou d'un polysaccharide par une projection de Haworth, une représentation de Reeves ou une projection de Mills ;
- de nommer un disaccharide d'après sa structure, selon la nomenclature officielle.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Définition et classification des glucides

2.21 Nommez les monosaccharides suivants en utilisant le nom général qui précise la fonction carbonylée, le nombre de carbones et la configuration D ou L.

a) CHO; H–OH; H–OH; H–OH; HO–H; CH_2OH

b) HOH_2C–OH; HO–H; HO–H; HO–H; O

c) OH, OH, O, OH, OH

d) O, CH_2OH, OH, HO, OH

e) OH, OH, O, OH, OH

Formes linéaires des monosaccharides et projections de Fischer

2.22 Quelle est la relation entre les monosaccharides suivants (identiques, isomères de fonction, énantiomères, diastéréoisomères, épimères, conformères, aucune relation isomérique) ?

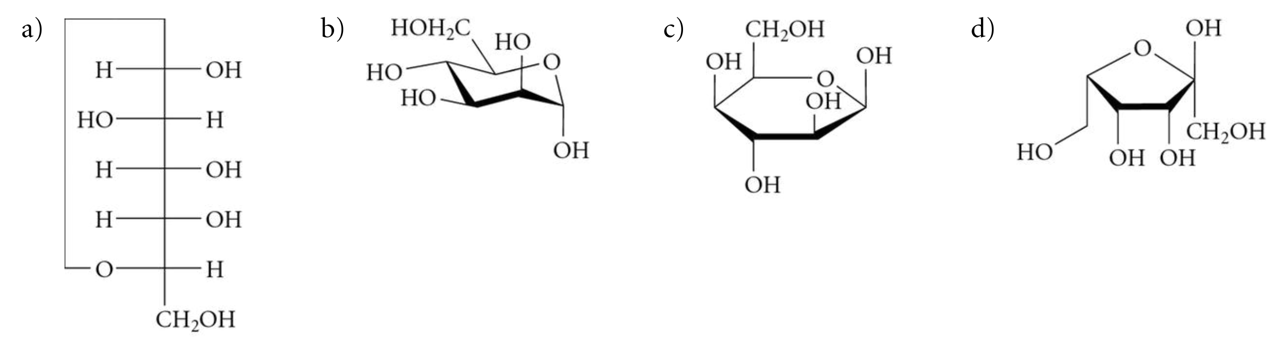
a) D-glycéraldéhyde et L-glycéraldéhyde
b) D-mannose et L-altrose
c) D-allitol et L-allitol
d) acide D-galactonique et acide D-talonique

Formes cycliques des monosaccharides

2.23 En vous servant des projections de Haworth, démontrez le mécanisme du phénomène de mutarotation pour le D-glucose.

2.24 Dessinez les monosaccharides suivants selon les types de représentation ou de projection demandés.
a) Représentation de Tollens du α-D-xylopyranose.
b) Projection de Haworth du β-L-mannopyranose.
c) Projection de Mills du α-L-psicose.
d) Représentation de Reeves du β-D-arabinopyranose.

2.25 À quel monosaccharide associez-vous les formules suivantes ?



Réactions des monosaccharides

2.26 Complétez les réactions suivantes en indiquant les produits ou les réactifs organiques nécessaires.

a) D-glucose $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^+,\ H_2O]{\text{1) } NaBH_4\text{, éthanol, eau}}$ **A**

b) D-thréose $\xrightarrow{\text{Réactif de Tollens}}$ **B**

c) L-idose $\xrightarrow{HNO_3}$ **C**

d) D-lyxose $\xrightarrow[H_2SO_4]{Ph\text{—}NH\text{—}NH_2\text{ (1 éq.)}}$ **D** + H_2O

e) D-tagatose $\xrightarrow[H_2SO_4,\ \Delta]{Ph\text{—}NH\text{—}NH_2\text{ (3 éq.)}}$ **E** + **F** + $PhNH_2$ + NH_3

f) D-arabinose $\xrightarrow{\text{Kiliani-Fischer}}$ **G** + **H**

g) L-galactose $\xrightarrow{\text{Dégradation de Ruff}}$ **I**

h) **J** (cétose) $\xrightarrow[H_2SO_4,\ \Delta]{Ph\text{—}NH\text{—}NH_2\text{ (3 éq.)}}$ Même produit qu'avec le D-galactose + H_2O + $PhNH_2$ + NH_3

i) **K** (aldose de série D) $\xrightarrow{HNO_3}$

COOH
H—|—OH
COOH

j) **L** (aldose de série D) $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^+,\ H_2O]{\text{1) } NaBH_4\text{, éthanol, eau}}$

CH_2OH
H—|—OH
H—|—OH
CH_2OH

k) **M** (cétose) $\xrightarrow[\text{2) } H_3O^+,\ H_2O]{\text{1) } NaBH_4\text{, éthanol, eau}}$ **N** + D-iditol

2.27 Lesquels des aldoses et des cétoses décrits dans les réponses de l'exercice 2.26 peuvent créer des alditols et des acides aldariques optiquement inactifs ?

2.28 Un cétose de série L donne la même osazone qu'un aldose dont l'alditol est optiquement actif. De plus, cet aldose, lorsque soumis à une synthèse de Kiliani-Fischer, crée notamment du L-talose. Quel est le nom du cétose de départ ?

2.29 L'acide D-glucuronique peut être obtenu du D-galactopyranose selon la séquence suivante. Trouvez les conditions réactionnelles (A, B, C) pour chacune des transformations.

D-galactopyranose —A→ —B→ —C→ acide D-galacturonique

2.30 La vitamine C est présente dans de nombreux fruits et légumes, et elle joue un rôle crucial dans le métabolisme de l'être humain. La plupart des mammifères peuvent fabriquer cette vitamine à partir du D-glucose (par le foie, les reins), mais les primates (incluant l'homme) ont perdu cette capacité à cause d'une mutation génétique qui s'est produite au cours de l'évolution. Cette vitamine doit donc être puisée à même notre alimentation. La production mondiale de vitamine C est d'environ 80 000 tonnes par an, et cette vitamine est obtenue principalement de façon synthétique par le procédé Reichstein. Ce procédé convertit le D-glucose en acide ascorbique (ou vitamine C) selon la séquence réactionnelle illustrée ci-dessous.

D-glucose —Réactif(s) A→ D-sorbitol —Oxydation microbienne→ L-sorbose —Rotation de 180°≡ L-sorbose ⇌ α-L-sorbofuranose —Réactif(s) B→ 4,6-di-*O*-isopropylidene-α-L-sorbofuranose —Réactif(s) C→ —Réactif(s) D→ ⇌ acide 2-céto-α-L-gulonique —Réactif(s) E→ acide ascorbique (vitamine C)

a) Indiquez quels réactifs seraient appropriés pour effectuer les transformations A à E.
b) Quelle est la configuration absolue de l'acide ascorbique ?

2.31 Les pouvoirs rotatoires spécifiques de solutions aqueuses fraîches de α-L-arabinopyranose et de β-L-arabinopyranose sont respectivement de +54,0° et de +175,0° à 25 °C. Mais, après un certain temps, les deux valeurs évoluent vers une même valeur stable, soit +104,5°. En supposant que la contribution de la forme acyclique et des formes furanoses est négligeable, quelle est la proportion des deux anomères ?

2.32 Une solution aqueuse fraîche de α-D-xylopyranose a un pouvoir rotatoire spécifique de +92°. Sachant que cette valeur évoluera vers une valeur stable de +19°, que la solution renferme 37 % de forme α et que seules les formes cycliques pyranoses influencent significativement l'activité optique de ce monosaccharide, calculez le pouvoir rotatoire spécifique de la forme β.

Formation de glycosides à partir des monosaccharides

2.33 Quels produits est-il possible d'obtenir en effectuant les réactions suivantes ?
a) α-D-glucopyranose et propan-1-ol, en milieu acide.
b) β-D-ribofuranose et cyclopentanol, en milieu acide.

2.34 Décrivez le mécanisme de la formation de l'éthyl α-D-arabinofuranoside à partir de la réaction entre l'α-D-arabinofuranose et l'éthanol, en milieu acide.

2.35 Dessinez les disaccharides suivants.
a) α-D-glucopyranosyl-(1→5)-β-D-fructopyranose (leucrose, dans le miel) en projection de Haworth et représentation de Reeves.
b) α-D-glucopyranosyl-(1→6)-β-D-fructofuranose (isomaltulose, miel et canne à sucre) en projection de Haworth.
c) β-D-fructofuranosyl-(2→1)-β-D-fructofuranose (inulobiose) en projection de Haworth.
d) β-D-galactopyranosyl-(1→4)-β-D-fructofuranose en projection de Haworth et représentation de Reeves.

2.36 Le raffinose est un trisaccharide présent entre autres dans les haricots, les choux communs, le brocoli, les asperges et les graines de soya. Trois monosaccharides différents le composent, soit le D-galactose, le D-glucose et le D-fructose. Dans la structure du raffinose, le D-galactopyranose est rattaché au glucose du saccharose (*voir la structure dans la figure 2.42, p. 90*) par un lien glycosidique α(1→6). Chez les humains, l'absence de α-galactosidase fait que ce trisaccharide n'est pas digéré par l'estomac ou l'intestin grêle, mais qu'il est partiellement fermenté dans le gros intestin par des bactéries, ce qui provoque les flatulences associées à la consommation de ces produits.
a) Dessinez ce trisaccharide.
b) Quels sont les produits d'hydrolyse enzymatique avec une α-galactosidase ?
c) Ce trisaccharide est-il réducteur ?

Oligosaccharides

2.37 Les amandes contenues dans les noyaux de certains fruits tels que les pêches, les prunes, les abricots et les cerises possèdent un goût amer et dégagent une odeur de cerise caractéristique. Ces amandes contiennent de l'amygdaline, un disaccharide dont la partie aglycone possède une fonction cyanohydrine. L'hydrolyse partielle de la partie aglycone est responsable du goût et de l'odeur caractéristique, puisque le benzaldéhyde (PhCHO) et l'acide cyanhydrique (HCN, très toxique) sont générés au cours de cette réaction, en plus du gentiobiose (un disaccharide).

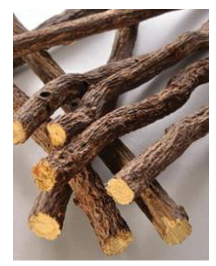
amygdaline → (H_3O^+, H_2O) → gentiobiose + PhCHO + HCN

L'amygdaline et un analogue semi-synthétique, le laétrile, ont été utilisés comme traitement alternatif contre certains cancers, mais ils ont été abandonnés à cause de leur inefficacité et en raison d'intoxications sévères.

a) Décrivez le mécanisme de cette réaction d'hydrolyse.
b) L'hydrolyse du laétrile donne l'acide glucuronique, le benzaldéhyde et l'acide cyanhydrique. Dessinez sa structure.

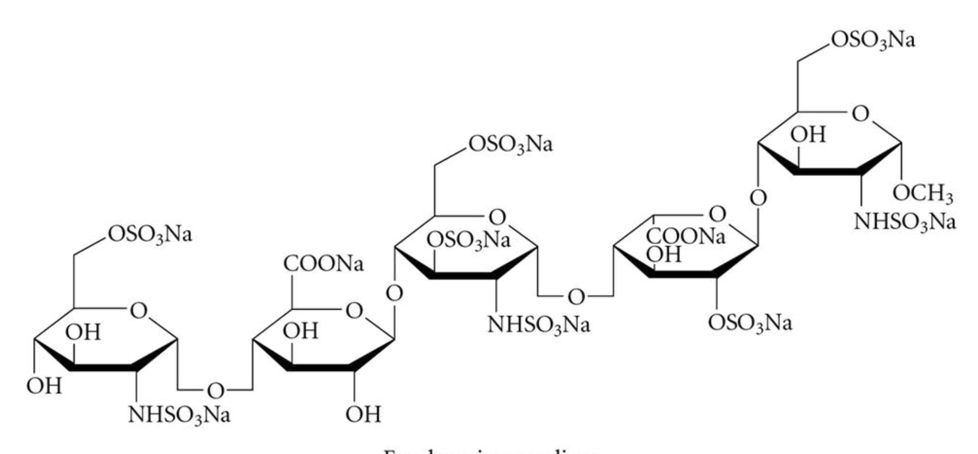
2.38 Le théanderose et l'erlose sont deux trisaccharides présents dans la gelée royale et les miels. Le théanderose est un glucose $\alpha(1\rightarrow6)$-glucose $\alpha(1\rightarrow2)$-fructose, alors que l'erlose est un glucose $\alpha(1\rightarrow4)$-glucose $\alpha(1\rightarrow2)$-fructose. Les unités de glucose sont sous forme pyranose, et les fructoses, sous forme furanose. Dessinez les structures de ces trisaccharides sous forme de représentation de Reeves.

2.39 L'acide glycyrrhizique est un composé présent dans la réglisse (la vraie !). Il est possible de bénéficier de ses effets en mâchant directement la racine de la plante originale (*Glycyrrhiza glabra*) ou en ingérant l'extrait provenant de ses racines bouillies. Il s'agit d'un hétéroside reconnu pour son goût intense et son pouvoir édulcorant (30 à 50 fois le pouvoir sucrant du saccharose). La sensation sucrée est plus tardive en bouche, très persistante, et laisse un arrière-goût caractéristique. Cette substance est dotée de propriétés anti-inflammatoires. Elle inhibe les enzymes dégradant le cortisol et les prostaglandines, améliorant ainsi le fonctionnement des reins et diminuant la fréquence des éternuements durant une inflammation des bronches. L'acide glycyrrhizique est formé de deux unités d'acides β-D-glucuroniques (*voir la structure dans la figure 2.28, p. 79*) unies par un lien glycosidique $\beta(1\rightarrow2)$ et d'un aglycone stéroïdien orienté α. Dessinez la projection de Haworth et la représentation de Reeves de ce disaccharide.



Racines de réglisse

2.40 Dès 1935, l'héparine (du grec *hepar*, qui signifie « foie ») était utilisée comme anticoagulant afin de prévenir la formation de caillots sanguins au cours d'opérations critiques. L'héparine de bas poids moléculaire est composée d'une moyenne de 15 monosaccharides de type glycosylaminoglycan. La difficulté liée à son isolation et sa posologie problématique ont incité les chercheurs à synthétiser une version beaucoup plus simple et spécifique. Les chimistes de la compagnie GlaxoSmithKline ont ainsi créé et commercialisé le fondaparinux (nom commercial : Arixtra), un pentasaccharide dont la séquence est dérivée d'une portion de la structure de l'héparine. La structure du fondaparinux est reproduite ci-après.



Fondaparinux sodium
ou Arixtra

a) Déterminez la nature de chaque liaison glycosidique de ce pentasaccharide.
b) Ce glucide est-il réducteur ?
c) Un seul monosaccharide n'a pas une structure similaire à un D-glucopyranose. Lequel ? À quel monosaccharide ressemble-t-il ?

2.41 En mai 2000, après des années de contrôles déficients et de procédures douteuses, la petite ville de Walkerton (Ontario) s'est retrouvée avec de graves problèmes d'eau contaminée. Sept personnes sont décédées et plus de 40 % des habitants furent affectés de problèmes de santé. Les symptômes, similaires à ceux de la « maladie du hamburger », étaient causés par des toxines produites par la bactérie *Escherichia coli*. Une compagnie pharmaceutique canadienne albertaine, inspirée par les travaux du chimiste **Raymond Lemieux**[4] (1920-2000),

proposa d'utiliser le Synsorb Pk, un glycoside très efficace pour capturer les toxines causant d'énormes problèmes métaboliques. Ce composé n'était pas accepté comme médicament au Canada, mais le gouvernement permit son utilisation à cause des circonstances exceptionnelles.

Synsorb Pk

a) Nommez les liaisons glycosidiques présentes dans le Synsorb Pk.
b) Le Synsorb Pk est-il un glucide réducteur ?
c) Déterminez les unités monosaccharidiques du Synsorb Pk.

Polysaccharides

2.42 Les hémicelluloses sont des composantes majeures du bois et jouent un rôle de pontage avec les fibres de cellulose. Ce sont des polymères ramifiés pouvant contenir plusieurs types de monosaccharides, mais le D-xylose est le monosaccharide le mieux représenté. Les xylans sont donc des polymères de D-xylopyranoses unis par des liens glycosidiques $\beta(1\rightarrow4)$. Dessinez un disaccharide de ce polymère en projection de Haworth.

2.43 L'agar-agar est un polysaccharide obtenu par l'extraction d'algues rouges. Ce polymère est comestible et il est très utilisé pour gélifier un grand nombre de produits alimentaires (c'est le gélifiant naturel le plus puissant). Il est aussi utilisé dans plusieurs domaines, notamment en microbiologie pour la culture de microorganismes et en chimie pour la fabrication de ponts électrolytiques pour les piles (ce « support » baigne habituellement dans une solution de KCl). L'agar-agar est un polymère de galactose (un galactane) dont les unités sont liées par des liens glycosidiques $\beta(1\rightarrow4)$.
a) Dessinez un disaccharide de ce polymère en projection de Haworth.
b) Comme additif alimentaire, l'agar-agar est non calorique. Pourquoi ?

3 Acides carboxyliques et dérivés

Éléments de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines, glucides.
- Appliquer les règles de la nomenclature à des composés organiques simples.
- Concevoir théoriquement des méthodes de synthèse de composés organiques simples à partir de produits donnés.

cheneliere.ca/chimieorganique 

› Mots clés



Avec ses trois fonctions acides carboxyliques, l’acide citrique est responsable du goût acide des agrumes, en particulier des citrons.

HO COOH
HOOC COOH

acide citrique

Les acides carboxyliques et leurs dérivés sont omniprésents dans la nature. Par exemple, l’**acide acétique** est un constituant du vinaigre, et de nombreux esters sont présents naturellement dans plusieurs fruits, contribuant à leur odeur. De nombreux médicaments comme celui contre la grippe aviaire (Tamiflu) ou encore des analgésiques répandus tels que l’**aspirine**, l’**ibuprofène** et l’**acétaminophène** contiennent des fonctions acides carboxyliques ou dérivées des acides. Ces fonctions se trouvent également dans des fibres synthétiques (**polyester**, **nylon**, etc.) et d’autres matériaux plus résistants comme le **polyméthacrylate de méthyle** (Plexiglas). Ce chapitre permettra de comprendre la réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés, et d’étudier leurs réactions les plus courantes.

Tamiflu

acide acétylsalicylique (aspirine)

Figure 3.1
Différentes représentations du groupement carboxyle

—C(=O)—OH
—COOH
—CO_2H

3.1 Structures des acides carboxyliques et de leurs dérivés

Les **acides carboxyliques** sont constitués d'un groupement carboxyle (COOH ou CO_2H) formé de l'union d'un groupement carbonyle (C═O) et d'un groupement hydroxyle (OH) (*voir la figure 3.1*). Ce **groupement carboxyle** est lié à un atome de carbone (faisant partie d'un groupe aliphatique ou aromatique) ou à un atome d'hydrogène (pour former l'acide méthanoïque [acide formique]) (*voir la figure 3.2*).

Figure 3.2
Structures générales des acides carboxyliques

R—C(=O)—OH
acide carboxylique aliphatique

Ar—C(=O)—OH
acide carboxylique aromatique

H—C(=O)—OH
acide méthanoïque (acide formique)

Tous les dérivés d'acides carboxyliques sont constitués d'un **groupement acyle** (RCO) lié à un groupement (ou à un atome électronégatif) qui peut être un **groupe partant** (en vert) dans une réaction de substitution nucléophile. Ainsi, les **halogénures d'acyle** (RCOX), les **anhydrides** (RCOOCOR′), les **esters** (RCOOR′) et les **amides** (RCONR′R″) sont tous des **dérivés d'acides carboxyliques** (*voir la figure 3.3*).

Figure 3.3
Structures des dérivés des acides carboxyliques

R—C(=O)—
Groupement acyle (R peut être un groupe aliphatique, un groupe aromatique ou un H.)

R—C(=O)—X
Halogénure d'acyle (X = Cl, Br ou I)

R—C(=O)—O—C(=O)—R′
Anhydride

R—C(=O)—OR′
Ester

R—C(=O)—NH_2
Amide primaire

R—C(=O)—NHR′
Amide secondaire

R—C(=O)—NR′R″
Amide tertiaire

Finalement, même s'ils ne possèdent pas de groupement acyle, les nitriles sont également considérés comme des dérivés des acides carboxyliques, puisque leur réactivité est très similaire. Les **nitriles** possèdent une liaison triple carbone-azote (C≡N) liée à un atome de carbone faisant partie d'un groupe aliphatique ou aromatique (*voir la figure 3.4*).

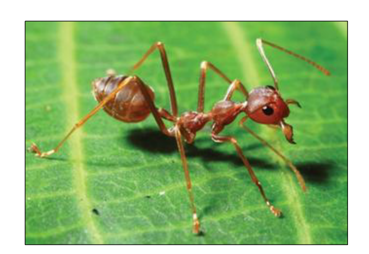
Figure 3.4
Structure d'un nitrile

R—C≡N

3.2 Nomenclature des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.2.1 Nomenclature des acides carboxyliques

Les acides organiques les plus simples ont été découverts très tôt dans l'histoire de la chimie, et plusieurs noms communs font partie de l'usage. Le tableau 3.1 (*voir page suivante*) propose une liste des acides les plus courants ainsi que leurs noms systématiques correspondants selon le système de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA).


L'acide méthanoïque (acide formique) est l'arme défensive des fourmis.


L'oseille est une source d'acide éthanedioïque (acide oxalique).


L'acide butanedioïque (acide succinique) est présent dans l'ambre.

Tableau 3.1 Noms triviaux et systématiques de quelques acides carboxyliques courants

Nom trivial	Nom systématique (UICPA)	Formule	Source
acide formique	acide méthanoïque	$HCOOH$	Fourmis (latin : *formica*)
acide acétique	acide éthanoïque	CH_3COOH	Vinaigre (latin : *acetum*)
acide propionique	acide propanoïque	CH_3CH_2COOH	Lait (grec : *protos pion*, « premier gras »)
acide butyrique	acide butanoïque	$CH_3(CH_2)_2COOH$	Beurre (latin : *butyrum*)
acide valérique	acide pentanoïque	$CH_3(CH_2)_3COOH$	Racine de la valériane (latin : *valere*, « être fort »)
acide caproïque	acide hexanoïque	$CH_3(CH_2)_4COOH$	Chèvre (latin : *caper*)
acide oxalique	acide éthanedioïque	$HOOCCOOH$	Oseille (grec : *oxalis*)
acide malonique	acide propanedioïque	$HOOCCH_2COOH$	Pomme (grec : *malon*)
acide succinique	acide butanedioïque	$HOOC(CH_2)_2COOH$	Ambre (latin : *succinum*)
acide glutarique	acide pentanedioïque	$HOOC(CH_2)_3COOH$	Gluten
acide adipique	acide hexanedioïque	$HOOC(CH_2)_4COOH$	Gras (latin : *adeps*)
acide fumarique	acide (*E*)-butènedioïque	HOOC, COOH (structure)	Fumeterre (latin : *fumaria*)
acide maléique	acide (*Z*)-butènedioïque	HOOC, COOH (structure)	Pomme (latin : *malum*)
acide benzoïque	acide benzoïque	COOH (structure)	Benjoin (encens de Java)
acide phtalique	acide benzène *o*-dicarboxylique	COOH, COOH (structure)	Naphtalène (latin : *naphta*)

En nomenclature systématique, les acides carboxyliques sont prioritaires par rapport à toutes les autres fonctions. Le terme « acide » doit précéder le nom complet de la molécule, et le « e » terminal est remplacé par la terminaison « -oïque » (*voir le résumé de la nomenclature en deuxième de couverture*). Les mêmes règles de nomenclature apprises précédemment s'appliquent aux acides carboxyliques renfermant des liens multiples ou des ramifications. La fonction acide carboxylique est toujours à une extrémité de la chaîne et elle porte automatiquement l'indice de position 1, qui n'est pas indiqué dans le nom. Ainsi, une fonction aldéhyde ou cétone, en présence d'une fonction acide, doit être traitée comme un substituant et portera le préfixe « oxo- » dans le cas où son carbone fait partie de la chaîne principale, ou « formyl- » dans le cas où il n'en fait pas partie (pour un aldéhyde).

Dans le cas où deux fonctions acides carboxyliques sont présentes, le suffixe devient « -dioïque », et la lettre « e » de la chaîne principale est alors préservée pour des raisons d'euphonie. Les deux fonctions acides carboxyliques se trouvent obligatoirement sur la chaîne principale. Pour des molécules portant plus de deux fonctions acides, ou pour celles dont le groupement carboxyle est greffé à un cycle, le terme « carboxylique » termine le nom de la chaîne principale, tout comme le terme « carbaldéhyde » termine le nom de la chaîne principale des aldéhydes dans cette situation. En pareils cas, les atomes de carbone de la fonction acide ne font pas partie de la chaîne principale. Les exemples présentés dans la figure 3.5 appliquent ces diverses règles de nomenclature.

Figure 3.5
Nomenclature de quelques acides carboxyliques

acide (*R*)-3-hydroxybutanoïque (acide (*R*)-*β*-hydroxybutyrique)

acide (*E*)-6-oxohex-3-énoïque

acide cyclohexanecarboxylique

acide 4-formyl-2-oxohexanedioïque

acide pentane-1,3,5-tricarboxylique

Enfin, pour les noms triviaux des acides, la position des ramifications est désignée par des lettres grecques au lieu des chiffres, le carbone α (alpha) étant celui adjacent au carbone de la fonction acide, puis en notant les carbones suivants β (bêta), γ (gamma), δ (delta), ε (epsilon), etc.

Les **ions carboxylate** ($RCOO^-$) sont nommés en remplaçant la terminaison « -oïque » par « -oate ». Le contre-ion rattaché à l'ion carboxylate est ensuite nommé, précédé de la préposition « de ». Ainsi, la molécule $CH_3(CH_2)_4COOH$ se nomme « acide hexanoïque », et l'ion carboxylate correspondant, $CH_3(CH_2)_4COO^-Na^+$, se nomme « hexanoate de sodium ».

Exercice 3.1 Dessinez les structures des molécules suivantes.

a) acide 2,2-dibromopropanoïque
b) acide pent-2-ynedioïque
c) acide 6-isopropyl-3,8-dioxooctanoïque
d) acide *m*-nitrobenzoïque
e) acide (*S*)-3-bromohex-5-énoïque
f) cycloheptanecarboxylate de potassium

Exercice 3.2 Donnez le nom systématique des composés suivants selon les règles de l'UICPA.

a)

b)

c)

3.2.2 Nomenclature des halogénures d'acyle

Un **halogénure d'acyle** est un acide carboxylique dont le groupement hydroxyle est remplacé par un halogène. L'expression «halogénure d'acide» est aussi couramment employée. Il est nommé en spécifiant d'abord le nom de l'halogénure, suivi de la préposition «de» et du nom de l'acide carboxylique, et dans lequel la terminaison «-oïque» est remplacée par «-oyle». Si le nom de l'acide se termine par «carboxylique», celui-ci sera remplacé par «carbonyle» (*voir la figure 3.6*).

Figure 3.6
Nomenclature de quelques halogénures d'acyle

chlorure de 5-méthylhexanoyle

bromure de cyclobutanecarbonyle

Exercice 3.3 Donnez le nom systématique des halogénures d'acyle suivants selon les règles de l'UICPA.

a)

b)

3.2.3 Nomenclature des anhydrides

Un **anhydride d'acide carboxylique** (ou simplement **anhydride**) est un acide carboxylique dans lequel le groupement hydroxyle est remplacé par un ester. Les anhydrides sont très souvent formés à partir de la **condensation** de deux acides carboxyliques; cela explique que le nom d'un anhydride est obtenu en nommant l'acide correspondant, mais en remplaçant le terme «acide» par «anhydride». Pour les anhydrides symétriques (avec deux groupements acyles identiques), la chaîne principale linéaire n'est nommée qu'une seule fois. Lorsqu'il s'agit d'anhydrides mixtes (avec deux groupements acyles différents), le nom débute par le terme «anhydride», puis les deux chaînes sont nommées selon l'ordre alphabétique et séparées par un trait d'union (*voir la figure 3.7*).

Figure 3.7
Nomenclature de quelques anhydrides

anhydride éthanoïque
(anhydride acétique)

anhydride butanoïque-propanoïque

L'anhydride acétique est l'anhydride aliphatique commercial le plus important. Il s'en fabrique environ un million de tonnes chaque année, principalement pour produire des acétates à partir d'alcools. Ses deux utilisations les plus fréquentes sont la fabrication de l'acétate de cellulose (rayonne) et la production d'aspirine.

Exercice 3.4 Dessinez la structure des anhydrides suivants.

a) anhydride butanoïque
b) anhydride benzoïque-pentanoïque

3.2.4 Nomenclature des esters

Un **ester** est un acide carboxylique dont le groupement hydroxyle (—OH) est remplacé par un groupe éther (—OR). Les esters tirent donc leurs noms des acides carboxyliques correspondants (analogues aux sels des acides, *voir la section 3.2.1, p. 107*). La terminaison « -oïque » est remplacée par « -oate ». De plus, il faut enlever le terme « acide », puisqu'il ne s'agit plus d'un acide, mais bien d'un ester. Enfin, il faut ajouter au nom, précédé de la préposition « de », la nature du groupement R qui remplace le H de la fonction acide. Certains exemples sont présentés dans la figure 3.8.

Figure 3.8
Nomenclature de quelques esters

éthanoate d'éthyle
(acétate d'éthyle)

pentanoate de méthyle

cyclohexanecarboxylate de méthyle

4-hydroxyhex-5-ynoate de cyclopropyle

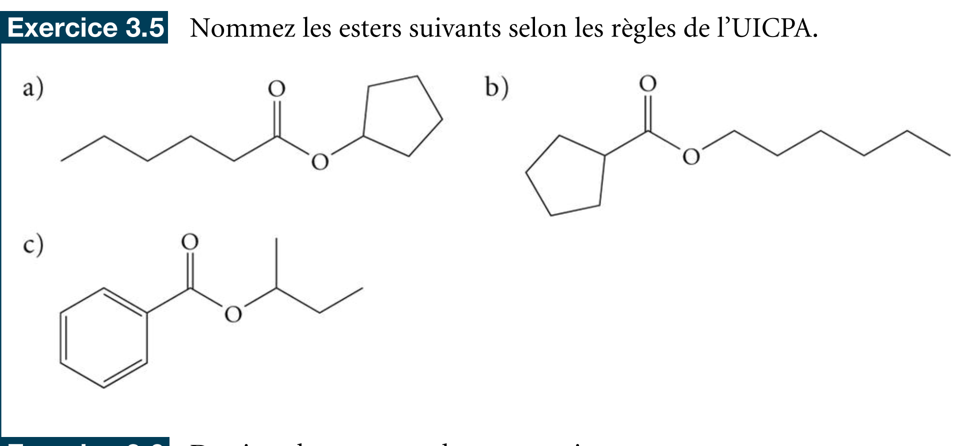
Exemple 3.1

Nommez la molécule suivante : $HCOOCH_2CH_3$.

Solution

La portion HCO provient de l'acide méthanoïque, HCOOH. Le nom de la molécule débute donc par « méthanoate ». Le groupement alkyle R qui remplace le H (de la fonction acide) est l'éthyle. Le nom complet de la molécule est donc « méthanoate d'éthyle » ou encore « formate d'éthyle » (nom trivial).

Exercice 3.5 Nommez les esters suivants selon les règles de l'UICPA.



Exercice 3.6 Dessinez la structure des esters suivants.

a) propanoate de 2-chloropropyle
b) 4-hydroxypentanoate de phényle

Les esters cycliques sont appelés **lactones** : ils sont nommés le plus souvent en utilisant les noms triviaux des acides carboxyliques correspondants (ainsi que les lettres grecques pour indiquer la position des substituants) et en remplaçant la terminaison

Figure 3.9
Nomenclature de quelques lactones

γ-butyrolactone
(gamma-butyrolactone)
(GBL)

δ-valérolactame

« -ique » par « -olactone ». Par exemple, le gamma-butyrolactone (GBL) est un solvant industriel ; il est entre autres utilisé dans les laboratoires clandestins comme précurseur de l'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB) (*voir la figure 3.9*). Le GHB, aussi appelé « drogue du viol », est souvent utilisé à faible dose dans les fêtes techno (*raves*) pour induire un état de désinhibition et d'euphorie, voire d'ivresse. Cependant, à plus forte dose, il induit un état hypnotique et des amnésies.

3.2.5 Nomenclature des amides

Un **amide** est un acide carboxylique dont le groupement hydroxyle est remplacé par un atome d'azote lié à des atomes d'hydrogène ou de carbone (amide primaire : $RCONH_2$; amide secondaire : RCONHR′ ; amide tertiaire : RCONR′R″). Le nom des amides découle de ceux des acides correspondants. Ils sont nommés en enlevant le mot « acide » et en remplaçant, dans le nom de l'acide carboxylique, la terminaison « -oïque » par « -amide ». Dans le cas où un amide serait secondaire ou tertiaire, les groupements portés par l'atome d'azote sont nommés selon l'ordre alphabétique (terminaison en « -yl ») en les faisant précéder du symbole « *N*- » (« *N′*- », « *N″*- », etc., s'il y a plus d'une fonction amide), puis le nom de l'amide est inscrit. Si le nom de l'acide se termine par « carboxylique », celui-ci sera remplacé par « carboxamide » (*voir la figure 3.10*).

Figure 3.10
Nomenclature de quelques amides

butanamide

N-propyléthanamide

N-éthyl-*N*-méthylhexanamide

N,*N*-diméthylcyclobutanecarboxamide

Parmi les composés présentés dans la figure 3.10, le butanamide est donc un amide primaire (l'atome d'azote est lié à un seul atome de carbone), le *N*-propyléthanamide est un amide secondaire (l'atome d'azote est lié à deux atomes de carbone), alors que le *N*-éthyl-*N*-méthylhexanamide et le *N*,*N*-diméthylcyclobutanecarboxamide sont des amides tertiaires (l'atome d'azote est lié à trois atomes de carbone).

Exercice 3.7 Donnez le nom systématique des amides ci-dessous selon les règles de l'UICPA et mentionnez s'il s'agit d'un amide primaire, secondaire ou tertiaire.

a)

b)

Par analogie avec les esters cycliques nommés « lactones », les amides cycliques sont appelés **lactames**, et ils suivent les mêmes règles de nomenclature que les lactones, à la différence près que la terminaison « -olactone » est remplacée par « -olactame ». Le β-propionolactame est ainsi le cycle de base de plusieurs antibiotiques de la classe des pénicillines, un β-lactame (*voir la rubrique « Chroniques d'une molécule – Les antibiotiques de type β-lactames » du chapitre 6, p. 288*) inhibant la synthèse des parois cellulaires bactériennes, tandis que le ε-caprolactame sert à la fabrication du nylon (*voir la figure 3.11*).

Figure 3.11
Nomenclature de quelques lactames

β-propionolactame (β-lactame)   ε-caprolactame



Le ε-caprolactame est utilisé dans la synthèse du nylon.

3.2.6 Nomenclature des nitriles

Un **nitrile** (—C≡N) est un amide déshydraté : il est donc nommé comme les amides, en remplaçant la terminaison « -amide » par « -nitrile » et, au besoin, « -carboxamide » par « -carbonitrile » (*voir la figure 3.12*). Pour des raisons d'euphonie, la lettre « e » (ou la lettre « o », pour les noms triviaux) est ajoutée. Enfin, si la fonction nitrile se trouve en présence d'un groupe fonctionnel qui lui est prioritaire (acides carboxyliques et autres dérivés), le groupement —C≡N est considéré comme un substituant et il portera le préfixe « cyano- ».

Figure 3.12
Nomenclature de quelques nitriles

pentanenitrile   acide 4-cyanobutanoïque   2-éthyl-3-propylbutanedinitrile

3.3 Propriétés physiques des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.3.1 État physique

Tout comme les alcools, les acides carboxyliques sont des composés polaires qui établissent des liaisons hydrogène entre eux. Ces liaisons hydrogène sont cependant plus fortes entre les molécules d'acides carboxyliques qu'entre celles des alcools en raison de la présence du groupement carbonyle qui augmente la polarité globale de la molécule. La plupart des acides carboxyliques forment des dimères en établissant deux liaisons hydrogène intermoléculaires (*voir la figure 3.13*). Ils sont donc liquides ou solides à la température ambiante. Les acides carboxyliques peuvent également former des liaisons hydrogène avec d'autres molécules polaires comme l'eau. Cette propriété explique que l'hydrosolubilité des acides carboxyliques soit plus grande que celle des alcools, et beaucoup plus grande que celle des alcanes de même masse molaire. Les acides carboxyliques possédant quatre carbones ou moins sont même solubles en toute proportion avec l'eau. Le tableau 3.2 (*voir page suivante*) dresse la liste de quelques propriétés physiques de certains acides carboxyliques.

Figure 3.13
Structure d'un dimère d'acide carboxylique

Liaison hydrogène
Liaison hydrogène

La transformation d'un acide carboxylique en l'un de ses dérivés (chlorure d'acyle, anhydride, ester ou amide) entraîne non seulement une variation de la réactivité de la molécule (*voir la section 3.6.2, p. 126*), mais également une modification de ses propriétés physiques, notamment de son état physique, de son odeur et de ses caractéristiques spectrales en spectroscopie infrarouge.

Les molécules d'ester ne peuvent pas former de liaisons hydrogène entre elles, puisqu'elles ne possèdent pas d'hydrogène fixé sur un oxygène. Les esters sont des composés polaires qui possèdent donc des points d'ébullition inférieurs à ceux des alcools et des acides carboxyliques correspondants (*voir le tableau 3.3, page suivante*). Cependant, les amides de masse molaire comparable présentent des points d'ébullition plus élevés s'ils possèdent au moins une liaison N—H (amide primaire ou secondaire). Ce phénomène

Tableau 3.2 Propriétés physiques de quelques acides carboxyliques

Nom	Phase (à 25 °C)	Point de fusion (°C)	Point d'ébullition (°C)	Solubilité (g/100 g H_2O à 25 °C)
acide méthanoïque	Liquide	8	101	∞[a]
acide éthanoïque	Liquide	17	118	∞[a]
acide butanoïque	Liquide	−6	164	∞[a]
acide hexanoïque	Liquide	−3	205	1,1
acide décanoïque	Solide	31	269	0,015
acide benzoïque	Solide	122	250	0,34

a. ∞ : Miscible (soluble en toute proportion).

est dû au fait que les liaisons hydrogène entre les molécules d'amides sont plus fortes, comparativement aux liaisons hydrogène entre les molécules d'acides carboxyliques, en raison de l'effet de résonance plus important impliquant l'atome d'azote (*voir la section 3.6.2, p. 126*). Il n'est donc pas étonnant de trouver des amides de faible masse molaire (p. ex. : l'acétamide) à l'état solide à la température ambiante, alors que les autres dérivés existent principalement à l'état liquide. Ce sont d'ailleurs ces liaisons hydrogène entre groupements amides qui expliquent en partie la structure tridimensionnelle des protéines (*voir le chapitre 6*). Puisque les amides tertiaires ne peuvent faire aucune liaison hydrogène (n'ayant pas d'atome d'hydrogène sur l'azote), ils possèdent des points d'ébullition beaucoup plus bas.

Les chlorures d'acyle, les esters et les anhydrides ne peuvent former de liaisons hydrogène entre eux et possèdent donc des points d'ébullition inférieurs aux alcools correspondants (*voir le tableau 3.3*). Ainsi, pour ces dérivés ayant des chaînes linéaires, la phase solide ne sera apparente à la température ambiante que si la masse molaire est très grande (chlorure d'octadécanoyle [303 g/mol ; p. f. : 23 °C], anhydride décanoïque [327 g/mol ; p. f. : 27 °C], octadécanoate d'éthyle [312 g/mol ; p. f. : 34 °C]).

Tableau 3.3 Comparaison des points d'ébullition de composés de masse molaire similaire

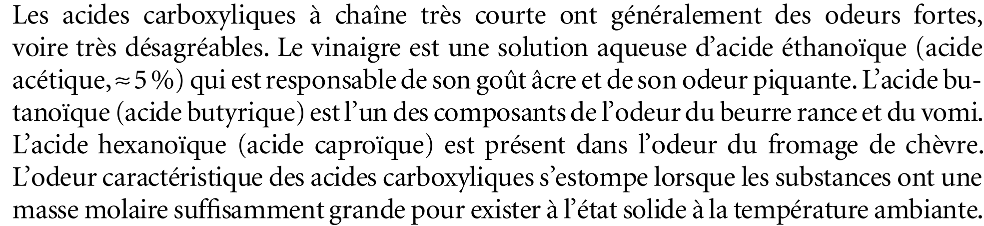
Nom	Masse molaire (g/mol)	Fonction	Formule	Point d'ébullition (°C)
heptane	100	Alcane	$CH_3—(CH_2)_5—CH_3$	98
chlorure de butanoyle	107	Halogénure d'acyle	$CH_3—(CH_2)_2—COCl$	102
butanoate de méthyle	102	Ester	$CH_3—(CH_2)_2—COOCH_3$	102
anhydride éthanoïque	102	Anhydride	$CH_3—CO—O—CO—CH_3$	138
hexan-1-ol	102	Alcool	$CH_3—(CH_2)_4—CH_2OH$	156
acide pentanoïque	102	Acide carboxylique	$CH_3—(CH_2)_3—COOH$	185
pentanamide	101	Amide	$CH_3—(CH_2)_3—CONH_2$	225 (p. f. : 101-106)

Les amides pouvant faire un grand nombre de liaisons hydrogène avec l'eau sont plus hydrosolubles que les acides carboxyliques. Les molécules d'ester ne pouvant pas former de liaisons hydrogène entre elles, mais pouvant le faire avec l'eau, sont donc moins solubles que les acides carboxyliques.

Exercice 3.8 Pour chaque groupe de composés de masse molaire comparable, classez les composés par ordre croissant des points d'ébullition. Justifiez votre réponse.

a) *N*-méthylpentanamide, hexanamide, *N*,*N*-diméthylbutanamide

b)



3.3.2 Odeurs



Le vinaigre est une solution aqueuse d'acide éthanoïque (acide acétique).

Les acides carboxyliques à chaîne très courte ont généralement des odeurs fortes, voire très désagréables. Le vinaigre est une solution aqueuse d'acide éthanoïque (acide acétique, ≈ 5 %) qui est responsable de son goût âcre et de son odeur piquante. L'acide butanoïque (acide butyrique) est l'un des composants de l'odeur du beurre rance et du vomi. L'acide hexanoïque (acide caproïque) est présent dans l'odeur du fromage de chèvre. L'odeur caractéristique des acides carboxyliques s'estompe lorsque les substances ont une masse molaire suffisamment grande pour exister à l'état solide à la température ambiante.

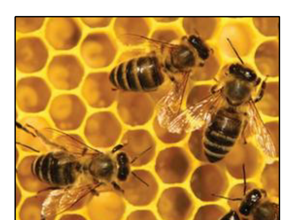
L'odeur forte et désagréable des acides carboxyliques de faible masse molaire évolue de façon singulière lorsqu'ils sont transformés en un dérivé. L'odeur demeure tenace quand un acide carboxylique est transformé en chlorure d'acyle ou en anhydride, puisque ces dérivés sont très volatils en raison de l'absence de liaisons hydrogène. De plus, ils réagissent avec l'humidité de l'air : les chlorures d'acyle sont notamment très lacrymogènes, puisque, au moment de cette réaction, ils produisent du chlorure d'hydrogène (HCl), un acide inorganique très irritant pour les yeux. L'odeur disparaît presque complètement avec les amides, qui sont très peu volatils (en raison des liaisons hydrogène très fortes), mais elle change du tout au tout avec les esters, qui ont des odeurs très agréables.

De nombreux esters sont responsables des odeurs caractéristiques de fleurs et de fruits. De nos jours, l'industrie alimentaire et l'industrie de la parfumerie disposent d'une banque exhaustive d'esters d'odeurs variées, dont quelques exemples sont mentionnés dans le tableau 3.4.

Tableau 3.4 Odeurs associées à quelques esters courants

Nom	Formule	Odeur associée
éthanoate de 3-méthylbutyle	$CH_3{-}COO{-}(CH_2)_2{-}CH(CH_3)_2$	Banane
éthanoate d'hexyle	$CH_3{-}COO{-}(CH_2)_5CH_3$	Poire
éthanoate d'octyle	$CH_3{-}COO{-}(CH_2)_7CH_3$	Orange
éthanoate de 2-phényléthyle	$CH_3{-}COO{-}(CH_2)_2Ph$	Rose
éthanoate de benzyle	$CH_3{-}COO{-}CH_2Ph$	Jasmin
propanoate d'éthyle	$CH_3CH_2{-}COO{-}CH_2CH_3$	Ananas
propanoate de butyle	$CH_3CH_2{-}COO{-}(CH_2)_3CH_3$	Pomme
propanoate de 4-méthylpentyle	$CH_3CH_2{-}COO{-}(CH_2)_3CH(CH_3)_2$	Abricot

O
O
éthanoate de 3-méthylbutyle



Les abeilles sécrètent l'éthanoate de 3-méthylbutyle lorsqu'elles flairent le danger.

Tableau 3.4 (*suite*)

Nom	Formule	Odeur associée
benzoate de méthyle	Ph COO—CH_3	Cerise
salicylate de méthyle	OH $COOCH_3$	Thé des bois

Plusieurs phéromones sécrétées par les insectes ou les animaux sont aussi des esters. Par exemple, l'éthanoate de 3-méthylbutyle, un ester à l'odeur fruitée, est le constituant actif de la phéromone d'alarme de l'abeille. Cette molécule est également utilisée dans l'industrie alimentaire comme arôme de synthèse à flaveur de banane.

3.3.3 Bandes d'absorption en spectroscopie infrarouge

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Il est possible de caractériser un acide carboxylique par spectroscopie infrarouge. En effet, le groupement carbonyle (C═O) montre une bande d'absorption intense dans la zone 1725-1700 cm^{-1}, alors que le groupement hydroxyle (OH) se manifeste par la présence d'une large bande dans la zone 3300-2500 cm^{-1}.

Les acides carboxyliques et leurs dérivés se distinguent également entre eux par spectroscopie infrarouge. Comme l'indique le tableau 3.5, la position de la bande d'absorption associée à l'élongation du double lien C═O est souvent caractéristique du groupement fonctionnel qui le porte. Par ce moyen, il est facile de distinguer un anhydride d'un chlorure d'acyle ou d'un amide. Toutefois, bien que ce soit possible dans plusieurs cas, il ne faut pas se fier uniquement à cette caractéristique pour distinguer, par exemple, un ester ou un amide par rapport à un acide carboxylique. Cependant, une bande très large dans la zone 3300-2500 cm^{-1}, associée à l'élongation du lien O—H d'un groupement carboxyle, indique presque à coup sûr qu'il s'agit d'un acide carboxylique, alors que des bandes d'absorption moins intenses dans la zone 3500-3350 cm^{-1} sont plutôt associées à l'élongation du lien N—H d'un amide. Dans ce cas, l'existence de deux bandes indique la présence d'un amide primaire, et celle d'une seule bande, la présence d'un amide secondaire. En l'absence de bandes, il s'agit d'un amide tertiaire.

Tableau 3.5 Position des bandes caractéristiques en spectroscopie infrarouge des acides carboxyliques et de leurs dérivés

Groupement fonctionnel	C═O (cm^{-1})	O—H (cm^{-1})	N—H (cm^{-1})
Anhydride	1850-1800 (deux bandes)	–	–
Chlorure d'acyle	1815-1785	–	–
Ester	1750-1735	–	–
Acide carboxylique	1725-1700	3300-2500	–
Amides	1690-1650	–	3500-3350 (amide primaire : deux bandes) (amide secondaire : une bande)

Exercice 3.9 Dans une série de réactions successives nécessaires pour la synthèse d'un médicament, il faut d'abord transformer l'acide hexanoïque en hexanoate de méthyle, puis celui-ci en *N*-méthylhexanamide. À chaque étape, quelles variations pourront être notées en lien avec

a) le spectre infrarouge ?
b) le point d'ébullition ?
c) la solubilité des substances utilisées ?

3.4 Caractère acide des acides carboxyliques

Les acides carboxyliques étant des acides faibles, ils se dissocient donc partiellement dans l'eau. Les constantes d'acidité (K_a) sont de l'ordre de 10^{-5} (p$K_a \approx 5$), ce qui en fait des acides plus faibles que de nombreux acides minéraux, mais tout de même beaucoup plus forts que les alcools (p$K_a \approx 16$). Par exemple, l'acide éthanoïque (acide acétique), avec une constante d'acidité de $1{,}8 \times 10^{-5}$ (p$K_a = 4{,}74$), se dissocie à environ 1 % en solution aqueuse (*voir la figure 3.14*).

Figure 3.14
Dissociation partielle de l'acide éthanoïque dans l'eau

$$H_3C-C(=O)-OH + H_2O \rightleftharpoons H_3C-C(=O)-O^- + H_3O^+$$

acide éthanoïque — ion éthanoate

Le pourcentage de dissociation de l'acide éthanoïque 0,10 mol/L est de 1,3 %.

La constante d'acidité K_a (ou encore par son pK_a) caractérise le degré de dissociation d'un acide. Plus la constante d'acidité K_a d'un acide est élevée (donc un plus petit pK_a et un pourcentage de dissociation plus élevé), plus ce dernier est acide, et plus l'ion carboxylate formé est stable.

3.4.1 Facteurs influant sur l'acidité des acides carboxyliques

Tout comme les alcools (RCH_2OH), les acides carboxyliques (RCOOH) possèdent un atome d'hydrogène sur un atome très électronégatif. La plus grande acidité de l'acide éthanoïque (pK_a de 4,74) par rapport à l'éthanol (pK_a de 16,0) peut être expliquée par rapport à la stabilité de la base conjuguée formée. Ainsi, la charge négative de l'ion éthanolate (RCH_2O^-) se trouve uniquement sur l'atome d'oxygène. Elle ne peut être délocalisée d'aucune façon. En revanche, dans l'ion éthanoate ($RCOO^-$), la charge négative est délocalisée par résonance de manière égale entre les deux atomes d'oxygène, de sorte que chaque atome d'oxygène de l'ion éthanoate ne porte que la moitié de la charge négative totale (*voir les figures 3.15 et 3.16, page suivante*). Cette répartition de la charge négative sur plus d'un centre stabilise l'ion négatif, ce qui explique la plus grande acidité de l'acide carboxylique par rapport à l'alcool correspondant.

Figure 3.15
Répartition de la charge négative dans l'ion éthanolate et l'ion éthanoate

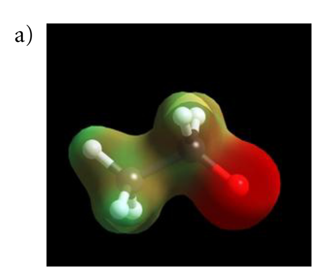
$$H_3C-CH_2-\ddot{O}:^-$$

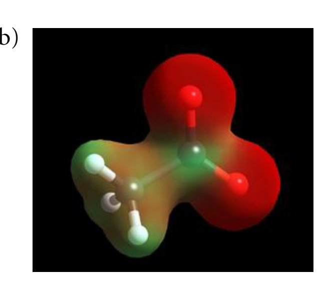
ion éthanolate
(base conjuguée de l'éthanol)
Charge localisée (moins stable)

$$\left[H_3C-C(=\ddot{O})-\ddot{O}:^- \longleftrightarrow H_3C-C(-\ddot{O}:^-)=\ddot{O} \right] \equiv \left(H_3C-C(\overset{\cdot\cdot}{O})\text{---}\ddot{O} \right)^-$$

ion éthanoate
(base conjuguée de l'acide éthanoïque)
Charge délocalisée (plus stable)

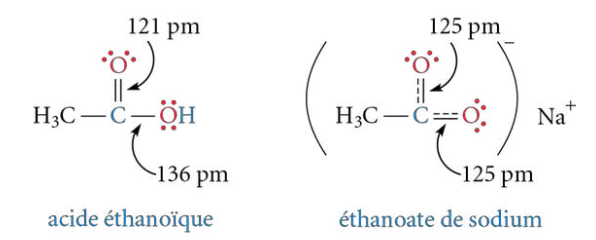
Figure 3.16
Carte de potentiel électrostatique – a) De l'ion éthanolate ; b) De l'ion éthanoate

a) 

b) 

La longueur des liaisons C—O indique également la présence de résonance dans la structure d'un ion carboxylate. Ainsi, bien que la longueur des deux liaisons carbone-oxygène ne soit pas la même dans la molécule d'acide éthanoïque, ces longueurs sont identiques dans le cas de l'éthanoate de sodium : elles ont en fait une longueur intermédiaire (125 pm) entre celle d'une liaison simple (136 pm) et celle d'une liaison double carbone-oxygène typique (121 pm) (*voir la figure 3.17*).

Figure 3.17
Longueur des liaisons dans les molécules d'acide éthanoïque et d'éthanoate de sodium



Les variations d'acidité au sein des différents acides carboxyliques peuvent être rationalisées en tenant compte de l'effet inductif causé par les groupes voisins au groupe carbonyle. Le tableau 3.6 présente les valeurs de K_a et de pK_a de quelques acides carboxyliques ainsi que celles de l'éthanol, à titre comparatif.

Tableau 3.6 Constantes d'acidité (K_a) de quelques acides carboxyliques

Nom	Formule	K_a	pK_a
éthanol	CH_3—CH_2OH	$1,0 \times 10^{-16}$	16,0
acide méthanoïque	H—COOH	$1,8 \times 10^{-4}$	3,75
acide éthanoïque	CH_3—COOH	$1,8 \times 10^{-5}$	4,74
acide propanoïque	CH_3—CH_2—COOH	$1,3 \times 10^{-5}$	4,87
acide hexanoïque	CH_3—$(CH_2)_4$—COOH	$1,4 \times 10^{-5}$	4,84
acide benzoïque	C_6H_5—COOH	$6,6 \times 10^{-5}$	4,18
acide chloroéthanoïque	$ClCH_2$—COOH	$1,5 \times 10^{-3}$	2,82
acide dichloroéthanoïque	Cl_2CH—COOH	$5,0 \times 10^{-2}$	1,30
acide trichloroéthanoïque	Cl_3C—COOH	$2,0 \times 10^{-1}$	0,70

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Un effet inductif attractif (causé par un groupement électroattracteur) répartit la charge sur plusieurs atomes et stabilise l'anion formé, ce qui augmente l'acidité de l'acide carboxylique. Un effet inductif répulsif causé par un groupement électrodonneur aura l'effet inverse (*voir la figure 3.18*). L'effet inductif augmente avec l'électronégativité, le nombre et la proximité (par rapport au groupement carboxyle) des groupements électroattracteurs (*voir* Chimie organique 1, *section 4.7.3, p. 200*).

Figure 3.18
Influence de l'effet inductif sur la répartition de la charge négative dans un ion carboxylate

Groupement électrodonneur — Concentration de la charge négative
Groupement électroattracteur — Dispersion de la charge négative

Ainsi, le remplacement d'un atome d'hydrogène du groupement CH_3 de l'acide éthanoïque par un atome de chlore (électroattracteur, création de l'acide chloroéthanoïque) augmente l'acidité par un facteur de 100 (pK_a de 4,74 à 2,82). Le remplacement de ce même atome d'hydrogène par un groupe méthyle (électrodonneur, création de l'acide propanoïque) fait au contraire diminuer un peu l'acidité (pK_a de 4,74 à 4,87) (*voir la figure 3.19*). Multiplier le nombre de groupements électroattracteurs augmente l'acidité du composé, comme le montre le passage de l'acide chloroéthanoïque (pK_a de 2,82) à l'acide trichloroéthanoïque (pK_a de 0,70). Certains acides organiques tels l'acide dichloroéthanoïque (pK_a de 1,30) et l'acide trichloroéthanoïque (pK_a de 0,70) sont même des acides plus forts que certains acides inorganiques (p. ex.: l'acide phosphorique (H_3PO_4) a un pK_a de 2,12).

Figure 3.19
Influence de l'effet inductif sur l'acidité d'un acide carboxylique

acide propanoïque $pK_a = 4,87$ < acide éthanoïque $pK_a = 4,74$ < acide chloroéthanoïque $pK_a = 2,82$ < acide trichloroéthanoïque $pK_a = 0,70$

Exercice 3.10 Pour chaque paire d'acides carboxyliques suivants, déterminez celui qui est le plus acide. Justifiez votre choix.

a) acide 2-chlorobutanoïque et acide 3-chlorobutanoïque

b) acide trifluoroéthanoïque et acide trichloroéthanoïque

3.4.2 Réaction acide-base : formation d'un sel (carboxylate)

Bien que les acides carboxyliques soient considérés comme des acides faibles, ils sont suffisamment acides pour être déprotonés par une base comme l'hydroxyde de sodium (NaOH) ou même l'hydrogénocarbonate de sodium ($NaHCO_3$, une base plus faible que NaOH) pour former un ion carboxylate (*voir la figure 3.20*).

Figure 3.20
Formation d'un ion carboxylate par réaction d'un acide carboxylique avec une base forte

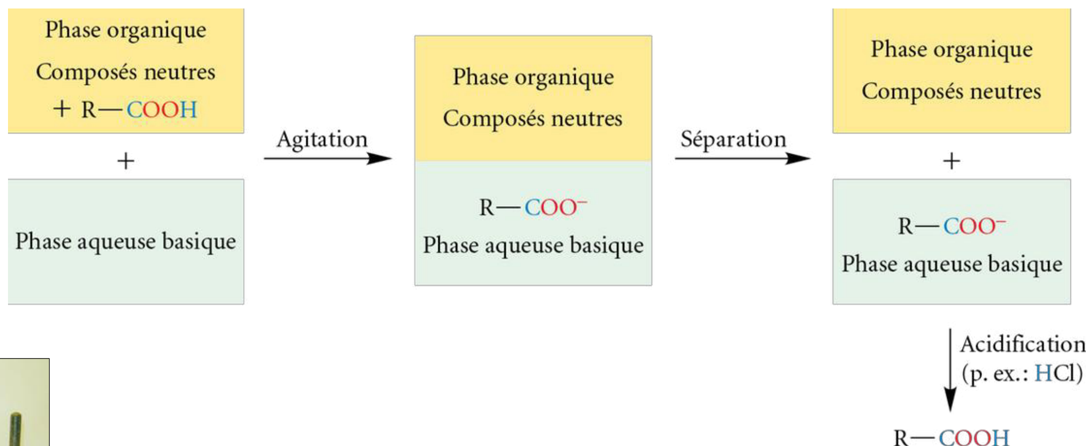
$$R{-}C({=}O){-}O{-}H + Na^+ \ {}^-OH \longrightarrow R{-}C({=}O){-}O^- \ Na^+ + H_2O$$

REMARQUE

Les acides carboxyliques de masse molaire relativement élevée sont peu solubles dans l'eau. Dans le cas où l'acide carboxylique synthétisé est hydrosoluble, il existe d'autres méthodes d'isolation.

Le sel (carboxylate) formé est beaucoup plus polaire que l'acide carboxylique de départ, et donc beaucoup plus soluble dans l'eau. Cette propriété permet de séparer, par extraction, un acide carboxylique non hydrosoluble d'un ensemble de composés neutres. Il suffit d'ajouter au solvant organique une solution aqueuse basique non miscible et d'agiter le tout : l'acide carboxylique se transforme en sel au contact de la base et se trouve donc préférentiellement dans la phase aqueuse. Une séparation des deux phases, suivie d'une acidification de la phase aqueuse, permet de récupérer l'acide carboxylique désiré (*voir la figure 3.21*). Cette technique est régulièrement utilisée en laboratoire pour séparer un acide carboxylique d'un mélange réactionnel.

Figure 3.21 Séparation d'un acide carboxylique non hydrosoluble d'autres composés neutres par extraction





L'extraction permet de séparer les substances selon leur solubilité dans deux solvants immiscibles.

Pour bien exploiter cette technique de séparation, il est bon de se rappeler que les alcools aliphatiques (RCH_2OH, $pK_a \approx 16$) sont des acides extrêmement faibles et ne forment pas d'alcoolate (RCH_2O^-) en présence de NaOH ou de $NaHCO_3$. Cependant, les phénols (ArOH, $pK_a \approx 9$) sont légèrement plus acides que les alcools aliphatiques (quoique beaucoup moins que les acides carboxyliques) et forment des phénolates (ArO^-) en présence de NaOH, sans toutefois réagir avec $NaHCO_3$, une base plus faible que NaOH.

Exercice 3.11 Expliquez les différentes étapes permettant d'isoler les trois composants du mélange suivant.

OH — 2-naphtol

naphtalène

COOH — acide 2-naphtoïque

3.5 Préparation des acides carboxyliques

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Les acides carboxyliques se préparent de nombreuses façons ; plusieurs ont déjà été étudiées et sont rappelées brièvement dans cette section, notamment l'oxydation des alcènes par ozonolyse oxydante, l'oxydation de chaînes alkyles latérales sur des cycles aromatiques, l'addition d'organomagnésiens (réactifs de Grignard) sur le dioxyde de carbone et l'oxydation d'alcools primaires ou d'aldéhydes. D'autres réactions permettant d'obtenir des acides carboxyliques seront également étudiées dans les prochaines sections.

3.5.1 Ozonolyse oxydante des alcènes

L'ozonolyse oxydante d'un alcène comportant au moins un atome d'hydrogène sur l'un des deux atomes de carbone de la liaison double conduit à la formation d'un acide carboxylique (*voir la figure 3.22*).

Cependant, si l'alcène est terminal, le groupe méthylène (=CH_2) ne se transformera pas en acide carboxylique, mais plutôt en acide carbonique ; celui-ci, instable, se transformera à son tour en dioxyde de carbone et en eau.

Figure 3.22
Ozonolyse oxydante d'un alcène

R″, R′, R — 1) O_3 ; 2) H_2O_2, H_3O^+ → R″, R′, O (Cétone) + O, R, OH (Acide carboxylique)

Exercice 3.12 Complétez les réactions suivantes.

a) 1) O_3 ; 2) H_2O_2, H_3O^+ → **A**

b) 1) O_3 ; 2) H_2O_2, H_3O^+ → **B** + 2 **C** + 2 H_2O

3.5.2 Oxydation de chaînes alkyles latérales sur des cycles aromatiques

Cette méthode est très restrictive, puisqu'elle ne permet l'obtention d'un groupement carboxyle que sur un cycle aromatique. La longueur de la chaîne alkyle latérale n'a pas d'importance, puisqu'elle sera toujours oxydée en un groupement carboxyle sur le cycle aromatique et qu'il y aura autant de fonctions acides formées que de substituants R sur le cycle aromatique initial (*voir la figure 3.23*).

Figure 3.23
Oxydation de chaînes alkyles latérales d'un composé aromatique

$KMnO_4$; H_3O^+, Δ → O, OH, OH, O

Toutefois, la chaîne alkyle nécessite la présence d'au moins un hydrogène sur le carbone rattaché au cycle benzénique pour que l'oxydation ait lieu. Ainsi, le *tert*-butylbenzène ne s'oxyde pas en acide benzoïque dans ces conditions.

3.5.3 Addition d'organomagnésiens (réactifs de Grignard) au dioxyde de carbone

L'addition d'organomagnésiens au dioxyde de carbone crée, après hydrolyse acide, un acide carboxylique ayant un atome de carbone de plus que le substrat d'origine. Cette méthode est donc à considérer lorsque la synthèse de l'acide carboxylique désiré nécessite la création d'un nouveau lien carbone-carbone (*voir la figure 3.24, page suivante*).

Figure 3.24
Préparation d'un acide carboxylique par l'addition d'un organomagnésien au dioxyde de carbone

$$\overset{\delta^-}{R}-\overset{\delta^+}{MgBr} + CO_2 \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+,\ H_2O]{\text{1) Éther anhydre}} R-C(=O)OH$$

3.5.4 Oxydation d'un alcool primaire ou d'un aldéhyde

Les agents oxydants les plus couramment utilisés pour oxyder un alcool primaire ou un aldéhyde en acide carboxylique sont le réactif de Jones (CrO_3 dans l'acétone en présence de H_2SO_4), le permanganate de potassium ($KMnO_4$) concentré, à chaud, le dichromate de potassium ($K_2Cr_2O_7$) en milieu aqueux acide et l'acide nitrique (HNO_3) (*voir la figure 3.25*). L'oxydation sélective d'un aldéhyde en acide carboxylique en présence d'un alcène s'effectue cependant à l'aide de l'oxyde d'argent (Ag_2O) (*voir la figure 1.16, p. 12*).

Figure 3.25
Préparation de l'acide propanedioïque par oxydation du 3-hydroxypropanal

3-hydroxypropanal $\xrightarrow[\text{ou } HNO_3 \text{ ou } K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4\ (aq) \text{ ou } Ag_2O]{CrO_3,\ H_2SO_4,\ \text{acétone ou } KMnO_4 \text{ conc., } \Delta}$ acide propanedioïque

Exemple 3.2

Proposez une synthèse de l'acide 3-méthylbutanoïque à partir du 1-chloro-2-méthylpropane. Utilisez seulement des composés inorganiques ou des composés organiques avec un carbone.

a) Par l'addition d'un composé organomagnésien.

b) Par l'oxydation d'un alcool primaire.

Solution

a) L'acide carboxylique désiré contient un atome de carbone de plus que le composé de départ : la transformation du dérivé halogéné en composé organomagnésien, puis son addition au dioxyde de carbone permettent de générer l'acide carboxylique désiré.

Cl $\xrightarrow[\text{Éther anhydre}]{Mg}$ MgCl $\xrightarrow[\text{Éther anhydre suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{CO_2}$ COOH

b) L'acide carboxylique désiré peut provenir de l'oxydation d'un alcool primaire à l'aide du réactif de Jones, par exemple. Cet alcool primaire possède cependant un atome de carbone de plus que le composé de départ : il faudra donc créer un nouveau lien carbone-carbone en couplant l'organomagnésien synthétisé avec le méthanal.

Cl $\xrightarrow[\text{Éther anhydre}]{Mg}$ MgCl $\xrightarrow[\text{Éther anhydre suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{H_2CO}$ CH_2OH $\xrightarrow{CrO_3,\ H_2SO_4,\ \text{acétone}}$ COOH

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

La chimie verte : la chimie de l'avenir



De nos jours, l'activité humaine doit inclure des paramètres environnementaux. C'est ainsi que la chimie, au moment de l'optimisation des réactions ou des procédés, doit tenir compte de l'environnement en minimisant l'énergie utilisée, l'utilisation de substances dangereuses et la quantité de rejets générés. La chimie verte, aussi appelée « chimie durable », a vu le jour il y a une vingtaine d'années. Elle s'articule autour de 12 grands principes, dont[1] :

- l'utilisation de solvants moins toxiques ou non toxiques (comme l'eau) ;
- l'économie d'atome, c'est-à-dire la conception de synthèses minimisant la formation de sous-produits (p. ex. : les réactions d'addition et d'isomérisation sont préférables, puisqu'elles ne génèrent pas de sous-produits, contrairement aux réactions d'élimination ou de substitution) ;
- la conception de synthèses chimiques utilisant des réactifs et des produits faiblement toxiques ou non toxiques pour l'humain et l'environnement (p. ex. : l'utilisation du peroxyde d'hydrogène au lieu d'un oxyde de chrome comme agent oxydant) ;
- l'amélioration du rendement énergétique par la mise au point de réactions à température et à pression ambiantes ;
- l'emploi de catalyseurs non toxiques pouvant être réutilisés.

Au Québec, le Centre en chimie verte et catalyse (CCVC), fondé en 2009, rassemble 44 chercheurs de toutes les grandes universités québécoises œuvrant dans différentes sphères de la chimie (chimie organique, minérale, biologique et chimie des matériaux). Leur but est d'explorer les différentes facettes de la chimie pour rendre les réactions et les procédés industriels sans risque pour l'environnement[2].

Le professeur émérite **Tak-Hang Chan** de l'Université McGill est l'un des pionniers de la chimie verte au Canada ; il s'est efforcé sans relâche d'en appliquer les règles dans ses recherches sur les composés organométalliques.

La synthèse organique, avec ses nombreuses étapes et ses réactifs parfois spécifiques, est un domaine dans lequel les chercheurs en chimie verte sont particulièrement actifs. La synthèse de l'ibuprofène démontre avec brio les avancées dans cette nouvelle approche. Une synthèse industrielle en six étapes de cet anti-inflammatoire, mise au point dans les années 1960, impliquait la gestion d'une grande quantité de déchets chimiques à traiter, puisque seulement 40 % de la masse des réactifs utilisés se trouvait dans le produit final, et ce, sans compter les étapes de purification. En appliquant les principes de la chimie verte, une nouvelle synthèse industrielle a été mise au point au début des années 1990. Non seulement ce nouveau procédé en trois étapes génère une quantité moindre de sous-produits (entre autres, l'acide acétique représenté par des atomes rouges), mais, de plus, ces derniers peuvent être récupérés et revalorisés. De cette façon, aucun déchet n'est produit !

Même si, à première vue, toutes ces nouvelles contraintes environnementales semblent être un frein au développement de la chimie, elles ne font que stimuler davantage la créativité des chimistes organiciens. En effet, ils relèvent avec passion ces nouveaux défis afin de créer une chimie plus propre, plus saine, plus durable.

H
O O
O
HF
O
H_2
Pd
OH
CO
$PdCl_2$, Ph_3P
COOH
isobutylbenzène
ibuprofène

Exercice 3.13 En utilisant seulement des produits inorganiques, proposez une synthèse pour les transformations suivantes.

a) L'acide cyclohexanecarboxylique à partir du cyclohexylméthanol.

b) L'acide benzoïque à partir du toluène.

c) L'acide benzoïque à partir du bromobenzène.

3.6 Réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.6.1 Mécanisme général de la substitution nucléophile sur un groupe carbonyle

Tout comme les aldéhydes et les cétones, les acides carboxyliques et leurs dérivés possèdent un groupement carbonyle (C═O) sur lequel un nucléophile peut s'additionner. Cependant, le déroulement de la réaction diffère en fonction du produit de départ utilisé. En effet, alors que les aldéhydes subissent principalement des additions nucléophiles, les acides carboxyliques et leurs dérivés se soumettent plutôt à des **substitutions nucléophiles** sur le groupe acyle (RCO), générant un acide carboxylique ou un autre dérivé en fonction du nucléophile utilisé (*voir la figure 3.26*).

La substitution nucléophile sur un groupe acyle est parfois appelée « réaction d'addition-élimination » décrivant, de cette manière, les deux étapes du mécanisme. En effet, le mécanisme de la substitution nucléophile consiste, dans un premier temps, en une addition nucléophile sur le groupe carbonyle. Un **intermédiaire tétraédrique** est alors formé dans lequel le carbone carbonylique hybridé sp^2 du réactif est devenu un carbone hybridé sp^3. La deuxième étape consiste en une réaction d'élimination dans laquelle la charge négative de l'oxygène migre pour reconstituer la liaison π carbone-oxygène, et le substituant (Z) sur le groupe acyle (RCO) est expulsé. Les acides carboxyliques et leurs dérivés réagissent de cette façon, car ils possèdent tous un bon **groupe partant** (Z) fixé au groupe acyle ou encore un groupe qui, une fois protoné, peut être un bon groupe partant.

a) Aldéhyde ou cétone + Nu^- → Intermédiaire tétraédrique → (H_3O^+) Alcool

b) Acide carboxylique ou dérivé + Nu^- → Intermédiaire tétraédrique → Acide carboxylique ou dérivé + Z^-

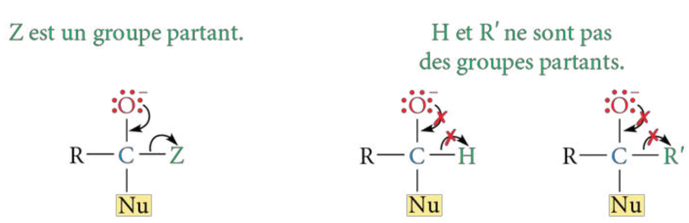
Figure 3.26
Comparaison entre mécanismes généraux – a) Addition nucléophile sur un aldéhyde ou une cétone ; b) Substitution nucléophile sur un acide carboxylique ou un de ses dérivés

REMARQUE
Dans ce chapitre, le groupe partant d'une substitution nucléophile sur un groupe carbonyle est illustré en vert.

Un **groupe partant**, aussi appelé **nucléofuge**, est un substituant capable de se détacher facilement de la molécule. Les bases faibles, étant plus stables, constituent de meilleurs groupes partants. Ainsi, pour que la réaction de substitution nucléophile ait lieu, le groupe partant (Z) doit être un meilleur nucléofuge (c'est-à-dire une base plus faible) que le nucléophile (Nu).

Dans le cas d'un aldéhyde (ou d'une cétone), l'hydrogène (ou le groupement R) attaché au groupement carbonyle ne peut en aucun cas être considéré comme un groupe partant, puisque H^- et R'^- sont des bases très fortes (*voir la figure 3.27*). C'est ce qui explique la différence de réactivité entre ces catégories de composés. La labilité des différents groupes partants sera étudiée plus en détail dans la prochaine section.

Figure 3.27
Différence de réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés avec les aldéhydes et les cétones



Pour les substitutions nucléophiles sur des acides carboxyliques ou des dérivés moins réactifs, il est nécessaire d'utiliser une catalyse acide. Tout comme dans les réactions d'addition sur les aldéhydes et les cétones, le catalyseur acide, dans un premier temps, protone l'oxygène du groupe carbonyle, permettant ainsi l'activation du carbone carbonylique en accentuant son caractère électrophile. Un nucléophile faible peut ensuite s'additionner sur le carbone carbonylique maintenant activé. Il s'ensuit un transfert de proton du nucléophile au groupe partant, puis le groupe partant est ensuite éliminé sous sa forme protonée, et le catalyseur est régénéré (*voir la figure 3.28*).

Une bonne maîtrise de ces mécanismes permettra de bien comprendre les réactions présentées dans les prochaines sections (*voir les sections 3.7 à 3.12, p. 127 à 152*). En effet, la substitution nucléophile sur le groupe acyle constitue la classe la plus importante des réactions des acides carboxyliques et de leurs dérivés.

Figure 3.28
Substitution nucléophile sur un groupe acyle en milieu acide

Les réactions de substitution nucléophile sur le groupe acyle sont très courantes chez les organismes vivants. Cette réaction, appelée « transfert d'acyle » (sur un nucléophile), joue un rôle capital dans de nombreuses voies métaboliques. Par exemple, l'acétyl-coenzyme A permet le transfert d'un groupement acétyle (CH_3CO—) sur différents nucléophiles. Cette étape est entre autres impliquée dans la biosynthèse des lipides (*voir la figure 3.29*).

Groupement acétyle

Figure 3.29
Transfert d'acyle par l'acétyl-coenzyme A

acétyl-coenzyme A

Groupement acétyle transféré sur le nucléophile

3.6.2 Réactivité relative des dérivés des acides carboxyliques

Tous les dérivés d'acides peuvent être transformés en acides carboxyliques ou en d'autres dérivés. Toutefois, ils ne le font pas à la même vitesse : les amides sont très lents à réagir, alors que la réaction est instantanée avec les chlorures d'acyle. La réactivité relative des dérivés d'acides possédant un même groupement acyle est illustrée dans la figure 3.30. Cet ordre de réactivité s'explique principalement par des facteurs électroniques impliquant le groupement carbonyle et la facilité d'expulsion du groupe partant.

Figure 3.30 Réactivité relative des acides carboxyliques et de leurs dérivés

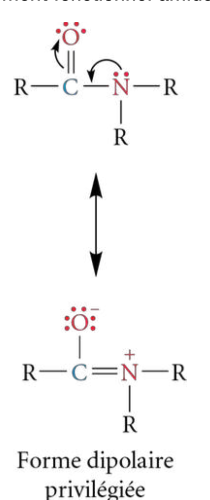
R—C(=O)—N(R″)—R′ < R—C(=O)—O—R′ ≈ R—C(=O)—O—H << R—C(=O)—O—C(=O)—R′ < R—C(=O)—Cl

Amide | Ester | Acide carboxylique | Anhydride | Chlorure d'acyle

– réactif → Réactivité → + réactif

La nature du groupe partant influence grandement le caractère positif du carbone carbonylique, modulant ainsi sa réactivité par rapport à un nucléophile. Ainsi, les chlorures d'acyle sont les dérivés les plus réactifs. En effet, la présence du chlore, un atome très électronégatif, rend, par effet inductif attractif, le carbone carbonylique plus positif, facilitant ainsi l'attaque du nucléophile. De plus, les doublets du chlore ne peuvent effectuer une résonnance efficace en raison d'un mauvais recouvrement des orbitales (il y a une trop grande différence de taille entre les orbitales du chlore et du carbone). À l'opposé, pour les amides, la présence d'un azote voisin au groupe carbonyle a tendance à diminuer le caractère positif du carbone carbonylique par effet de résonance, le recouvrement des orbitales étant excellent dans ce cas (les orbitales de l'azote et du carbone étant de taille similaire). En effet, la longueur de la liaison C—N des amides (≈132 pm) est beaucoup plus courte qu'une liaison simple C—N habituelle (≈147 pm), se rapprochant ainsi de la longueur d'une liaison double. Ceci démontre l'importance de la forme dipolaire de l'amide (*voir la figure 3.31*).

Figure 3.31
Formes limites de résonance d'un groupement fonctionnel amide



De plus, le dérivé sera d'autant plus réactif que le groupe partant sera facile à expulser, c'est-à-dire que l'anion créé au moment de l'expulsion sera stable dans le milieu. La réactivité est donc liée à la basicité du groupe partant, une base faible étant un meilleur groupe partant qu'une base forte. Ainsi, plus l'anion est stable dans le milieu, plus son acide conjugué est fort, et plus le pK_a de ce dernier est faible. La connaissance du pK_a des acides conjugués des groupes partants permet donc de déduire la facilité d'expulsion de ceux-ci. Le tableau 3.7 fournit les valeurs de pK_a pour les acides conjugués des groupes partants des quatre dérivés étudiés. De plus, il montre clairement que si le chlore peut être éjecté sans problème, il faut mettre beaucoup d'efforts pour arriver à expulser le résidu aminé de l'amide.

En plus de la nature du groupe partant, la nature du groupe acyle influence également la réactivité d'un acide carboxylique ou d'un dérivé par rapport à un nucléophile, selon des facteurs d'ordre stérique et électronique (effet inductif et résonance). Ces facteurs sont les mêmes qui influencent la réactivité des aldéhydes et des cétones par rapport à l'addition nucléophile (*voir la section 1.6.2, p. 14*).

Tableau 3.7 Classement des groupes partants d'après leur facilité d'expulsion en fonction des valeurs de pK_a de leurs acides conjugués

Facilité croissante d'expulsion du groupe partant (↑)	Dérivé	Groupe partant	Acide conjugué du groupe partant	pK_a (acide conjugué)
	Chlorure d'acyle	Cl^-	HCl	–7
	Anhydride	$R'COO^-$	R'COOH	5
	Acide carboxylique	OH^-	H_2O	15,7
	Ester	$R'O^-$	ROH	16
	Amide	NH_2^-	NH_3	35

Ainsi, pour des dérivés possédant le même groupe partant, la présence d'atomes de chlore (effet inductif attractif) sur le groupe acyle accentue la charge positive sur le groupe carbonyle et augmente donc la réactivité du dérivé, alors que la présence de groupements méthyles (effet inductif répulsif) diminue cette charge positive, réduisant ainsi la réactivité (*voir la figure 3.32*). Dans ce dernier cas, l'encombrement stérique occasionné par la présence de substituants volumineux près du site d'attaque nucléophile contribue également à diminuer la réactivité.

Figure 3.32 Réactivité relative de divers chlorures d'acyle substitués

$(CH_3)_3C{-}COCl < CH_3CH_2{-}COCl < CH_3{-}COCl < ClCH_2{-}COCl < Cl_3C{-}COCl$

– réactif — Réactivité → + réactif

Exercice 3.14 Pour chaque groupe, classez les composés par ordre croissant de réactivité par rapport à la substitution nucléophile sur un groupe acyle.

a) $H_3C{-}CO{-}OCH_3$ $\quad H_3C{-}CO{-}O{-}CO{-}CH_3$ $\quad H_3C{-}CO{-}CH_3$

b) $H_3C{-}CO{-}NHCH_3$ $\quad F_3C{-}CO{-}OCH_3$ $\quad H_3C{-}CO{-}OCH_3$

3.7 Préparation des dérivés d'acides carboxyliques

Il est possible de synthétiser tous les dérivés d'acides carboxyliques à partir de l'acide correspondant. De plus, un dérivé d'acide carboxylique se transforme facilement en un dérivé moins réactif par la réaction de la substitution nucléophile, mais l'inverse n'est pas vrai. Par exemple, un chlorure d'acyle se convertit aisément en ester, mais le contraire est irréalisable par voie directe. Ainsi, la connaissance de l'ordre de réactivité des différents composés (*voir la figure 3.30*) renseignera sur les différentes voies de synthèse.

chlorure de thionyle

chlorure d'oxalyle

pyridine

triéthylamine (Et_3N)

3.7.1 Formation des chlorures d'acyle

Les chlorures d'acyle étant les plus réactifs des dérivés des acides, il n'est pas possible de les synthétiser directement à partir des autres dérivés ou d'un acide carboxylique par substitution nucléophile sur un groupe acyle. Toutefois, en utilisant certains types de réactifs chlorés, il est possible de transformer, dans un premier temps, le groupe hydroxyle (—OH) d'un acide carboxylique en un meilleur groupe partant et d'activer en même temps le carbonyle (en le rendant plus électrophile). Dans un deuxième temps, l'attaque nucléophile d'un ion chlorure (un nucléophile très faible) permet de générer le chlorure d'acyle.

Pour effectuer cette transformation, les réactifs les plus couramment employés sont le chlorure de thionyle ($SOCl_2$) (*voir la figure 3.33*) et le chlorure d'oxalyle. Le premier réactif est également utilisé pour transformer un alcool en dérivé chloré (*voir* Chimie organique 1, *section 10.4.2.2, p. 455*). Le trichlorure de phosphore (PCl_3) et le pentachlorure de phosphore (PCl_5) peuvent aussi être employés, mais le chlorure de thionyle et le chlorure d'oxalyle sont souvent privilégiés parce que les produits secondaires générés sont gazeux, ce qui facilite la purification. Il est également possible d'ajouter une base non nucléophile (comme la triéthylamine (Et_3N) ou la pyridine (C_5H_5N)) pour capter le HCl produit par la réaction.

La réaction d'un acide carboxylique avec le chlorure de thionyle génère, en plus du chlorure d'acyle désiré, du dioxyde de soufre et de l'acide chlorhydrique gazeux. La génération de ces gaz augmente l'entropie totale du système et favorise donc la réaction.

Figure 3.33
Réaction globale et mécanisme de la formation d'un chlorure d'acyle à partir d'un acide carboxylique et du chlorure de thionyle

Réaction globale

$$R{-}C(=O){-}O{-}H + SOCl_2 \longrightarrow R{-}C(=O){-}Cl + SO_2\,(g) + HCl\,(g)$$

Acide carboxylique — chlorure de thionyle — Chlorure d'acyle

Mécanisme

L'oxygène de l'acide carboxylique (un nucléophile) se substitue au chlore sur le soufre du chlorure de thionyle (un excellent électrophile).

Transfert de proton

L'ion chlorure (un nucléophile très faible) peut maintenant attaquer le groupement carbonyle devenu très électrophile.

Intermédiaire tétraédrique

Le groupe partant est éliminé en générant le chlorure d'acyle ainsi que du dioxyde de soufre et du chlorure d'hydrogène gazeux.

$$+ SO_2\,(g) + HCl\,(g)$$

Au cours des synthèses, les acides carboxyliques sont très souvent transformés en chlorures d'acyle afin d'augmenter leur réactivité. Les chlorures d'acyle sont préférés aux bromures et aux iodures d'acyle en raison de leur plus grande facilité de préparation et de leur moindre coût.

Exercice 3.15 Complétez les réactions suivantes.

a) CH_3OCH_2COOH + $SOCl_2$ $\xrightarrow{Et_3N}$ **A** + $SO_2\,(g)$ + $Et_3NH^+Cl^-$

b) **B** + $SOCl_2$ ⟶ (ClOC, COOMe cyclobutane) + **C** + **D**

3.7.2 Formation des anhydrides

Un anhydride est habituellement formé en faisant réagir un acide carboxylique avec un chlorure d'acyle en présence d'une base non nucléophile (telle la pyridine), comme le montre la figure 3.34.

Dans cette réaction, le rôle de la pyridine est d'activer le chlorure d'acyle en formant un ion acylpyridinium. Cette espèce est beaucoup plus électrophile et permet la réaction de la substitution nucléophile avec l'acide carboxylique, un nucléophile faible.

Figure 3.34
Réaction globale et mécanisme de la formation d'un anhydride à partir d'un acide carboxylique et d'un chlorure d'acyle

Il est également possible d'effectuer cette transformation en utilisant plutôt le sel de l'acide carboxylique de départ (*voir la figure 3.35, page suivante*). Dans ce cas, la pyridine n'est plus nécessaire, puisque l'ion carboxylate est plus nucléophile que l'acide carboxylique correspondant.

Figure 3.35
Réaction globale et mécanisme de la formation d'un anhydride à partir d'un ion carboxylate et d'un chlorure d'acyle

Réaction globale

R—C(=O)—Cl + $^{+}$Na $^{-}$O—C(=O)—R′ ⟶ R—C(=O)—O—C(=O)—R′ + NaCl

Chlorure d'acyle / Carboxylate de sodium / Anhydride

Mécanisme

R—C(=O)—Cl + $^{-}$O—C(=O)—R′ ⟶ R—C(O^{-})(Cl)—O—C(=O)—R′ ⟶ R—C(=O)—O—C(=O)—R′ + Cl^{-}

La réaction peut aussi être intramoléculaire. En effet, certains acides dicarboxyliques dont les groupements carboxyles sont séparés par un nombre adéquat d'atomes de carbone peuvent cycliser en perdant une molécule d'eau lorsqu'ils sont chauffés (réaction de déshydratation) pour former des **anhydrides cycliques** à cinq ou à six chaînons, préférentiellement.

La figure 3.36 montre ainsi la création de l'anhydride maléique, utilisé pour réticuler les résines polyesters, à partir de l'acide maléique. Souvent, un desséchant est utilisé (p. ex. : le P_2O_5) pour capter l'eau formée. Ces conditions expérimentales permettent également d'obtenir des anhydrides symétriques acycliques, mais avec de plus faibles rendements : il vaut mieux, dans ce cas, s'en tenir aux deux premières méthodes.

Figure 3.36
Formation de l'anhydride maléique par déshydratation de l'acide maléique

acide (*Z*)-but-2-énedioïque (acide maléique) —Δ⟶ anhydride (*Z*)-but-2-énedioïque (anhydride maléique) + HO—H

Exercice 3.16 Pourquoi l'acide fumarique (acide (*E*)-butènedioïque) ne crée-t-il pas d'anhydride cyclique comme l'acide maléique lorsqu'il est chauffé ?

Exercice 3.17 Complétez les réactions suivantes.

a) acide butanoïque + chlorure de méthanoyle —pyridine⟶ **A** + chlorure de pyridinium (H–N^{+} Cl^{-})

b) chlorure de pentanoyle + benzoate de sodium ⟶ **B** + NaCl

c) **C** —**D**⟶ anhydride glutarique (cycle à six chaînons O=C–O–C=O) + H_2O

Exercice 3.18 Décrivez le mécanisme de la réaction présentée dans l'exercice 3.17 b).

3.7.3 Formation des esters

Tous les composés plus réactifs que les esters, c'est-à-dire les chlorures d'acyle, les anhydrides, les acides carboxyliques et, dans certaines situations particulières, les esters eux-mêmes, réagissent avec les alcools (des nucléophiles) pour former des esters. Les réactions avec les acides carboxyliques et les esters nécessitent l'utilisation d'un catalyseur acide. Ces diverses transformations sont présentées dans la figure 3.37. Les réactions à partir des esters, des chlorures d'acyle et des anhydrides peuvent également se faire en milieu basique en utilisant l'alcoolate correspondant.

La réaction d'un acide carboxylique avec un alcool (ou un phénol) en présence d'un catalyseur acide (tel que HCl (*g*) ou H_2SO_4) est l'une des transformations les plus courantes en chimie organique. Communément appelée **estérification de Fischer**, cette transformation crée un ester et de l'eau (*voir la figure 3.37a*). C'est une réaction réversible qui nécessite, en général, de chauffer le milieu réactionnel à reflux pendant quelques heures. L'obtention d'un bon rendement demande un excès de l'un des réactifs (généralement l'alcool) ou le retrait continuel de l'un des produits par distillation (habituellement l'eau).

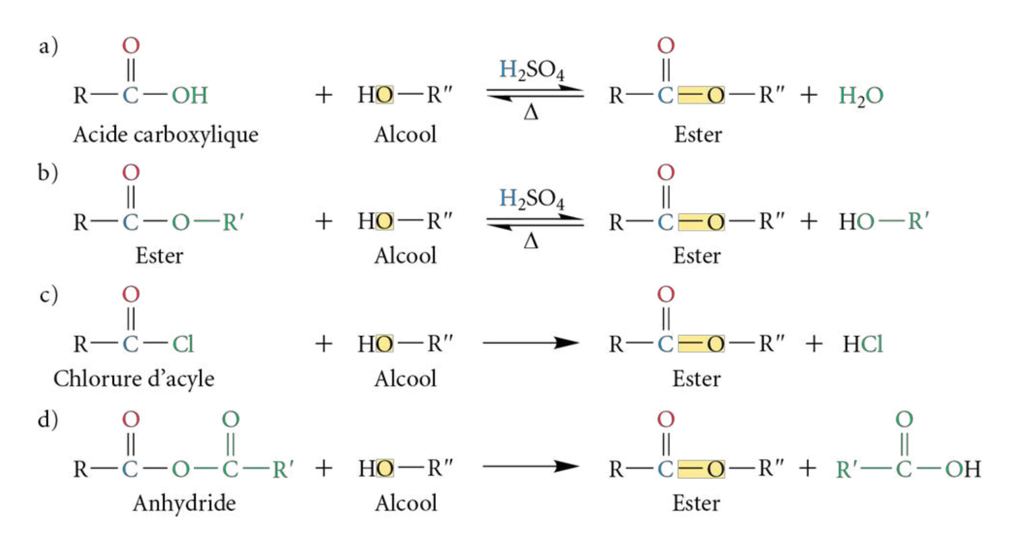


Figure 3.37
Synthèses d'esters à partir d'un acide carboxylique ou de divers dérivés d'acides carboxyliques

REMARQUE
L'isotope ^{18}O est un atome d'oxygène ayant deux neutrons supplémentaires par rapport à l'isotope le plus abondant, le ^{16}O. Il est possible de distinguer le ^{18}O du ^{16}O par spectrométrie de masse.

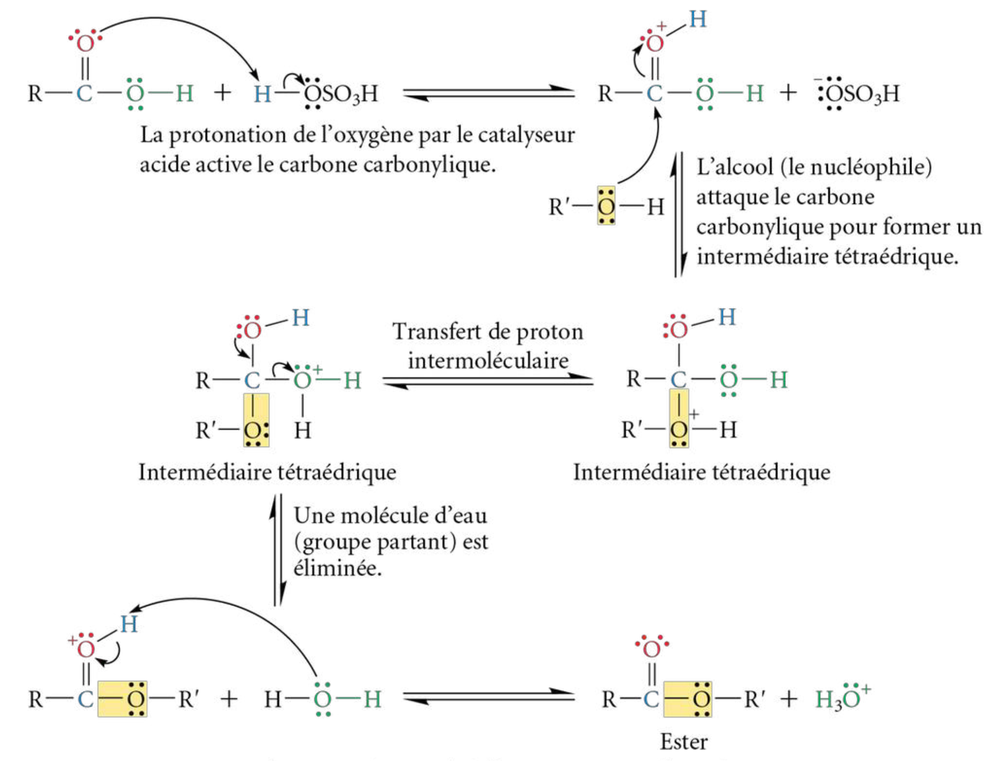
L'étude exhaustive de diverses combinaisons acide-alcool a montré que la réaction fonctionne bien si les atomes de carbone directement accrochés au carbone carbonylique de l'acide et à l'atome d'oxygène du groupement hydroxyle sont primaires et secondaires, mais pas s'ils sont tertiaires. De plus, le marquage isotopique à l'oxygène-18 a révélé que l'atome d'oxygène de l'alcool (en jaune dans la figure 3.37) se trouve bien dans l'ester à la fin, et non dans la molécule d'eau, ce qui indique que l'acide carboxylique perd véritablement le groupement OH pendant la réaction.

Ces indices ont permis aux chercheurs de bien élucider le mécanisme de l'estérification de Fischer (*voir la figure 3.38, page suivante*). À la suite de l'addition d'une molécule d'alcool sur le groupe carbonyle, le transfert de proton permet de transformer le groupe hydroxyle (OH) en un meilleur groupe partant (H_2O).

La réaction d'estérification à partir d'un acide carboxylique en milieu basique est impossible, puisque, dans ce cas, l'alcoolate réagit plutôt avec l'hydrogène acide de l'acide carboxylique plutôt que d'attaquer le carbonyle.

Il est aussi possible de créer un ester cyclique (lactone, *voir la section 3.2.4, p. 111*) si les fonctions acide carboxylique et alcool sont présentes dans la même molécule et à

Figure 3.38
Mécanisme d'estérification de Fischer



une distance telle que la cyclisation est favorisée (formation préférentielle d'un cycle à cinq ou à six chaînons). Ainsi, le traitement de l'acide 4-hydroxyoctanoïque (ou acide γ-hydroxyoctanoïque) crée, en milieu acide, à chaud, la 4-butyl-gamma-octalactone, une molécule qui possède une forte odeur de noix de coco (*voir la figure 3.39*).

Figure 3.39
Formation de la 4-butyl-gamma-octalactone à partir de l'acide 4-hydroxyoctanoïque

acide 4-hydroxyoctanoïque $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ 4-butyl-gamma-octalactone + H_2O

Toutefois, si les deux fonctions impliquées sont trop près l'une de l'autre, il pourrait se créer en solution concentrée une dilactone résultant de la condensation de deux molécules, comme c'est le cas pour l'acide lactique, qui forme un **lactide** (le terme « lactone » est d'ailleurs inspiré de ce mot) (*voir la figure 3.40*).

Figure 3.40
Formation d'un lactide par double condensation de l'acide lactique

acide (*S*)-2-méthyléthanoïque (acide lactique) $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ Lactide + 2 H_2O

Enfin, dans les dernières décennies, des macrocycles lactoniques ayant des propriétés antibiotiques (p. ex.: l'érythromycine, *voir la rubrique « Sur les traces de Stephen Hanessian », chapitre 2, p. 97*) ont été découverts. Par la suite, les chimistes ont aussi créé des lactones à grand cycle (macrolactonisation). Dans ces situations, il est possible de fermer le cycle en employant un milieu réactionnel dilué (la dilution permet d'éviter les réactions intermoléculaires).

Exemple 3.3

En vous inspirant de l'équation globale de la figure 3.37 (*voir p. 131*), écrivez l'équation de la préparation du butanoate de propyle à partir de l'acide et de l'alcool adéquats.

Solution

À partir de la figure 3.37, il est possible de déduire que le groupement carbonyle de l'ester provient de l'acide carboxylique de départ, alors que le groupement alkoxy de celui-ci provient de l'alcool de départ : il s'agit donc de la condensation de l'acide butanoïque et du propan-1-ol.

acide butanoïque + propan-1-ol $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ butanoate de propyle + H_2O

Exercice 3.19 Complétez les réactions suivantes.

a) acide hexanoïque + cyclopentanol $\underset{\Delta}{\overset{\mathbf{A}}{\rightleftharpoons}}$ **B** + H_2O

b) **C** + **D** $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ (ester éthylique, O, O, Ph) + H_2O

c) **E** $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ (lactone, O, O) + **F**

Exercice 3.20 Proposez un mécanisme de la réaction présentée dans l'exercice 3.19 b).

REMARQUE

En présence d'eau, l'hydrolyse de l'ester est possible (*voir la section 3.8, p. 138*) ; pour cette raison, il faut éviter d'utiliser des acides en milieu aqueux.

La **transestérification** est une réaction de substitution nucléophile sur un ester avec un alcool comme nucléophile catalysé par un acide fort anhydre (*voir la figure 3.37 b), p. 131*). Elle est facilement praticable lorsque l'alcool éliminé est plus volatil que l'alcool utilisé comme réactif, ce qui permet de l'enlever du milieu réactionnel par une simple distillation. Le mécanisme est analogue à celui décrit pour l'estérification de Fischer, sauf qu'un ester est utilisé au lieu d'un acide carboxylique, et que le groupe éliminé à la suite de l'addition du nucléophile est une molécule d'alcool au lieu d'une molécule d'eau.

Contrairement à l'estérification de Fischer, qui se fait uniquement en milieu acide, la transestérification peut également se faire en milieu basique en utilisant un alcoolate. Le solvant utilisé est généralement l'alcool correspondant à l'alcoolate (*voir la figure 3.41, page suivante*). Un solvant aprotique (sans hydrogène acide) peut également être utilisé si l'alcool est trop coûteux ou peu disponible.

La transestérification est une transformation très utilisée en industrie. C'est notamment le cas dans le traitement du benzène-1,4-dicarboxylate de diméthyle (téréphtalate de méthyle) avec de l'éthane-1,2-diol (éthylèneglycol) en excès pour former un polyester (*voir la figure 3.42, page suivante*). Les polyesters représentent aujourd'hui la fibre synthétique la plus produite dans le monde : elle est notamment présente dans les vêtements (Dacron) et dans les voiles de bateau.



Les voiles d'un voilier sont constituées de fibres de polyester.

Même si l'estérification de Fischer est encore très utilisée, cette réaction ne constitue pas toujours la voie privilégiée par les chimistes pour transformer un acide carboxylique en ester. La transformation d'un acide carboxylique en chlorure d'acyle (ou en anhydride), suivie par la réaction de ce dernier avec un alcool, est parfois préférée (*voir la figure 3.43, page suivante*). En effet, même si cela exige une étape de plus pour transformer l'acide carboxylique de départ en ester, le rendement global de ces deux réactions est souvent

Figure 3.41
Transestérification en milieu basique

2-cyclopentyléthanoate de méthyle + Na^+ ^-O propanolate de sodium

⇌ propanol (solvant)

2-cyclopentyléthanoate de propyle + CH_3O^- Na^+ méthanolate de sodium

Figure 3.42
Synthèse d'un polyester par transestérification

$H_3C-O-C(=O)-C_6H_4-C(=O)-O-CH_3$ + $HO-CH_2-CH_2-OH$

benzène-1,4-dicarboxylate de diméthyle — éthane-1,2-diol

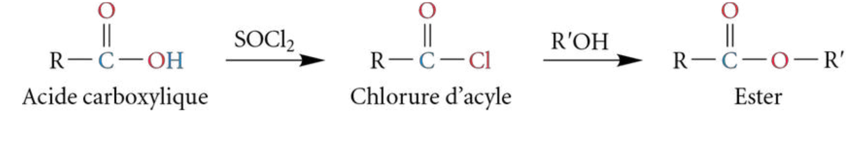
↓ Δ

$[-C(=O)-C_6H_4-C(=O)-O-CH_2-CH_2-O-]_n$ + 2 H_3C-OH

Polyester

supérieur à l'estérification de Fischer, en plus de pouvoir se faire à température ambiante. Cette méthode est également utilisée quand l'alcool est tertiaire, puisque les conditions expérimentales pour l'estérification de Fischer (milieu acide, chauffage) entraîneraient une réaction d'élimination sur l'alcool tertiaire.

Figure 3.43
Estérification d'un acide carboxylique en passant par un intermédiaire chlorure d'acyle



La réaction d'un alcool avec un chlorure d'acyle est souvent menée en présence d'une base faible non nucléophile (p. ex. : la pyridine) pour capter le HCl libéré (*voir la figure 3.37 c), p. 131*).

La réaction avec un anhydride est souvent catalysée en milieu acide même si elle peut également se faire en milieu neutre ou encore en présence d'une base non nucléophile (*voir la figure 3.37 d), p. 131*). L'une des estérifications les plus utilisées, nommée **acétylation**, implique le chlorure d'éthanoyle ou l'anhydride éthanoïque. L'abréviation « Ac » est souvent employée pour désigner le groupement CH_3CO— transféré. Les synthèses de l'éthanoate de propyle et de l'acide acétylsalicylique (aspirine) sont présentées à titre d'exemple (*voir la figure 3.44*). L'acide acétylsalicylique est créé en milieu acide, puisqu'il cristallise dans ce milieu et dans ces conditions.



Felix Hoffmann (1868-1946), chimiste allemand, créateur du procédé moderne de la synthèse de l'aspirine

Analgésique (apaisant la douleur) et antipyrétique (soulageant la fièvre), l'acide acétylsalicylique, mieux connu sous le nom « aspirine », est l'un des médicaments les plus utilisés aujourd'hui. Synthétisé en 1899 par **Felix Hoffmann** (1868-1946)[3], de la compagnie Bayer, pour soulager les douleurs arthritiques de son père, ce médicament est aujourd'hui largement consommé : il s'en produit annuellement plus de 50 millions de kilogrammes dans le monde, soit une quantité correspondant à plus de 150 milliards de comprimés standard (325 mg). Cette substance n'est toutefois pas inoffensive. Son

utilisation répétée peut causer des saignements gastro-intestinaux, et un surdosage (10 à 20 g) peut entraîner la mort.

L'acétylation d'un alcool par un chlorure d'acyle ou par un anhydride est également très utilisée en synthèse, car elle permet de protéger un groupement fonctionnel alcool durant certaines opérations délicates comme l'oxydation d'autres groupements dans la molécule (concept de groupement protecteur, *voir la section 1.6.4, p. 17*). À la suite de la transformation désirée, il est possible de retirer le groupe acétyle par hydrolyse, une réaction qui sera étudiée dans la section 3.8 (*voir p. 138*).

Figure 3.44 Formation d'éthanoate de propyle et d'acide acétylsalicylique à l'aide de la réaction d'acétylation

a)

OH + Cl (O) → (pyridine, N) ou OAc + $\overset{+}{N}$H Cl^-

propan-1-ol

chlorure d'éthanoyle (chlorure d'acétyle)

éthanoate de propyle (acétate de propyle)

b)

OH, COOH + (O, O, O) $\xrightarrow{H_2SO_4}$ COOH + HO (O)

acide *o*-hydroxybenzoïque (acide salicylique)

anhydride éthanoïque (anhydride acétique)

ou

OAc, COOH

acide acétylsalicylique

Exercice 3.21 Complétez les réactions suivantes.

a) Cl, O + OH $\xrightarrow{Et_3N}$ **A** + **B**

b) **C** + **D** $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ O, O + OH

c) HO, O, HO + Ac_2O (2 éq.) $\xrightarrow{\mathbf{E}}$ **F** + $\overset{+}{N}$H CH_3COO^-

3.7.4 Formation des amides

La réaction d'un acide carboxylique avec une amine crée, après chauffage, un amide (*voir la figure 3.45, page suivante*). La rencontre initiale entre l'acide carboxylique et l'amine, une base faible, crée un sel qui se déshydrate sous l'effet de la chaleur.

Figure 3.45 Formation d'un amide par réaction d'un acide carboxylique avec une amine

$$\underset{\text{Acide carboxylique}}{R{-}C({=}O){-}O{-}H} + \underset{\text{Amine}}{H{-}N(R''){-}R'} \xrightarrow{\Delta} \underset{\text{Sel}}{\left[R{-}C({=}O){-}O^- \quad H{-}\overset{+}{N}(H)(R''){-}R'\right]} \xrightarrow{\Delta} \underset{\text{Amide}}{R{-}C({=}O){-}N(R''){-}R'} + H_2O$$

Dans l'exemple précédent, il est possible d'utiliser l'ammoniac (R′ et R″ = H) ou une amine primaire ou secondaire, mais pas une amine tertiaire, puisque cette dernière ne dispose pas, sur l'atome d'azote, de l'atome d'hydrogène nécessaire à l'achèvement de la réaction.

Cette voie de synthèse est valable en industrie lorsque les réactifs utilisés sont simples et peu coûteux. Cependant, comme pour la formation d'esters, la nécessité de conditions expérimentales draconiennes n'est pas indiquée au cours des transformations impliquant des molécules polyfonctionnelles. La réaction d'une amine avec des dérivés d'acides carboxyliques plus réactifs est alors privilégiée.

Les amides sont les moins réactifs de tous les dérivés des acides carboxyliques étudiés. Ainsi, tous les dérivés peuvent réagir avec l'ammoniac (réaction d'**ammonolyse**) ou les amines primaires ou secondaires (réaction d'**aminolyse**) pour créer des amides (*voir la figure 3.46*). Les chlorures d'acyle et les anhydrides réagissent promptement : la réaction nécessite cependant deux équivalents d'ammoniac ou de l'amine, car un équivalent supplémentaire est nécessaire pour neutraliser l'acide formé. Si l'amine est trop coûteuse, la pyridine ou la triéthylamine peuvent être employées pour capturer l'acide libéré. Les esters réagissent également avec les amines, mais beaucoup plus lentement ; le chauffage du milieu réactionnel permet toutefois d'obtenir de bons rendements. Les mécanismes de ces réactions sont très similaires à ceux de la section précédente.

Figure 3.46 Formation d'amides (ammonolyse ou aminolyse) à partir de certains dérivés des acides carboxyliques

$$\underset{\text{Chlorure d'acyle}}{R{-}C({=}O){-}Cl} + \underset{\text{Amine}}{2\,HN(R'''){-}R''} \longrightarrow \underset{\text{Amide}}{R{-}C({=}O){-}N(R'''){-}R''} + Cl^-\;H_2\overset{+}{N}(R'''){-}R''$$

$$\underset{\text{Anhydride}}{R{-}C({=}O){-}O{-}C({=}O){-}R'} + \underset{\text{Amine}}{2\,HN(R'''){-}R''} \longrightarrow \underset{\text{Amide}}{R{-}C({=}O){-}N(R'''){-}R''} + R'{-}C({=}O){-}O^-\;H_2\overset{+}{N}(R'''){-}R''$$

$$\underset{\text{Ester}}{R{-}C({=}O){-}O{-}R'} + \underset{\text{Amine}}{HN(R'''){-}R''} \xrightarrow{\Delta} \underset{\text{Amide}}{R{-}C({=}O){-}N(R'''){-}R''} + HO{-}R'$$

Exemple 3.4

Quel chlorure d'acyle et quelle amine faut-il faire réagir ensemble pour obtenir du *N*-méthylbutanamide ? Quelle sera la nature de l'autre produit formé si deux équivalents de l'amine sont utilisés ?

Solution

Le carbone carbonylique de l'amide était, au départ, celui du chlorure d'acyle. La partie qui suit l'atome d'azote appartenait à l'amine initiale. Puisque l'amine réagit avec un chlorure d'acyle, la réaction dégagera du HCl, lequel sera capté par un deuxième équivalent de l'amine pour former le sel de l'amine.

Chlorure d'acyle + $2 H_2N—CH_3$ (Amine) → amide + $Cl^- H_3\overset{+}{N}—CH_3$

Ancien fragment du chlorure d'acyle ; Ancien fragment de l'amine

Exercice 3.22 Complétez les synthèses suivantes.

a) chlorure d'hexanoyle + 2 HN(pipéridine) → **A** + **B**

b) **C** + 2 **D** → N,N-diméthylacétamide + acétate (O^-) + $H_2\overset{+}{N}(CH_3)_2$

c) butanoate de méthyle + **E** →(Δ) butanamide (NH_2) + **F**

Exercice 3.23 Proposez un mécanisme pour la réaction présentée dans l'exercice 3.22 b).

Comme pour les esters, la présence des groupements fonctionnels acide carboxylique (ou dérivés d'acides carboxyliques) et amine dans la même molécule, lorsqu'ils sont judicieusement positionnés, permet de créer des amides cycliques appelés **lactames** (*voir la figure 3.47*).

Figure 3.47
Formation d'un lactame

H_2N–(CH₂)₃–COOCH₃ →(H_2SO_4, Δ) γ-butyrolactame + CH_3OH

3.7.5 Formation des nitriles

Les nitriles ne sont pas, à proprement parler, des dérivés d'acides carboxyliques du même type que les autres, puisqu'ils ne possèdent pas de groupement carbonyle. Cependant, leur réactivité est très similaire. Les nitriles sont généralement synthétisés par substitution nucléophile de type S_N2 sur un dérivé halogéné en utilisant un ion cyanure (^-CN) comme nucléophile (*voir la figure 3.48 a, page suivante*). Ils peuvent également être synthétisés par déshydratation d'un amide en présence de P_2O_5 (*voir la figure 3.48 b, page suivante*).

$$\text{a) } R-Br + Na^+ \, ^-C{\equiv}N \longrightarrow R-C{\equiv}N + NaBr$$

$$\text{b) } R-C(=O)-NH_2 \xrightarrow{P_2O_5,\ \Delta} R-C{\equiv}N + H_2O$$

Figure 3.48 Formation des nitriles par réaction de type S_N2 – a) Sur un dérivé halogéné ; b) Par déshydratation d'un amide

3.8 Hydrolyse des dérivés d'acides carboxyliques

Tous les dérivés des acides carboxyliques peuvent être transformés en acides carboxyliques en réagissant avec de l'eau. Pour toutes ces réactions d'**hydrolyse**, l'eau joue le rôle du nucléophile dans le processus de substitution nucléophile sur le groupe acyle. La réactivité des dérivés établie dans la section précédente est ici manifeste. Ainsi, les chlorures d'acyle réagissent très rapidement avec l'eau à température ambiante. Il faut d'ailleurs, en temps normal, les protéger de l'humidité de l'air pour éviter leur dégradation. Pour leur part, les anhydrides se transforment aussi en présence d'eau à température ambiante, quoique plus lentement. La figure 3.49 montre les équations générales de ces transformations et un exemple de mécanisme avec un anhydride.

Figure 3.49 Hydrolyse d'un chlorure d'acyle et d'un anhydride, et exemple de mécanisme d'hydrolyse d'un anhydride

Réactions globales

$$R-C(=O)-Cl + H_2O \longrightarrow R-C(=O)-OH + HCl$$

Chlorure d'acyle → Acide carboxylique

$$R-C(=O)-O-C(=O)-R' + H_2O \longrightarrow R-C(=O)-OH + HO-C(=O)-R'$$

Anhydride → Acide carboxylique

Mécanisme (hydrolyse d'un anhydride)

$$R-C(=O)-O-C(=O)-R' + H_2O \rightleftharpoons R-C(O^-)(OH_2^+)-O-C(=O)-R' \xrightleftharpoons{\text{Transfert de proton}} R-C(O^-)(OH)-O^+(H)-C(=O)-R' \rightleftharpoons R-C(=O)-OH + HO-C(=O)-R'$$

Il est également possible d'hydrolyser ces composés encore plus rapidement en milieu basique aqueux (OH^-, H_2O) pour obtenir l'ion carboxylate. La réaction se fait selon le mécanisme général illustré dans la figure 3.26 b) (*voir p. 124*). De façon générale, les réactions d'hydrolyse sur les chlorures d'acyle et les anhydrides sont rarement

utilisées, puisque ceux-ci sont habituellement préparés à partir de l'acide carboxylique correspondant. De plus, puisque ces composés réagissent également avec l'humidité de l'air, ils ne se trouvent pas dans la nature, contrairement aux amides et aux esters.

Les esters et les amides, étant moins réactifs, ne se transforment en acides carboxyliques qu'en utilisant un milieu aqueux acide ou basique, et en chauffant. L'hydrolyse acide des esters crée un acide carboxylique et un alcool, alors que l'hydrolyse acide des amides produit un acide carboxylique et une amine. Cette amine est en fait présente dans le milieu acide aqueux sous forme de sel d'amine : il faut donc, dans ce cas, prévoir au moins un équivalent d'acide (et non une quantité catalytique) pour la formation du sel (*voir la figure 3.50*). De plus, les amides étant particulièrement stables, le temps de réaction pour hydrolyser un amide est beaucoup plus long par rapport à celui requis pour un ester. Le mécanisme de ces réactions est similaire à celui de la formation des esters. L'hydrolyse acide de l'ester est une réaction réversible, la réaction inverse étant l'estérification de Fischer. La réaction d'hydrolyse est favorisée en présence d'un grand excès d'eau (solvant).

Figure 3.50
Hydrolyse acide des esters et des amides, et exemple de mécanisme d'hydrolyse d'un amide

Réactions globales

Ester $\xrightleftharpoons[\Delta]{H_3O^+,\ H_2O}$ Acide carboxylique + Alcool

Amide $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\ H_2O}$ Acide carboxylique + Sel d'amine

Mécanisme (hydrolyse acide d'un amide)

La protonation de l'oxygène par le catalyseur acide active le carbone carbonylique.

L'eau (le nucléophile) attaque le carbone carbonylique pour former un intermédiaire tétraédrique.

Transfert de proton

Intermédiaire tétraédrique

Intermédiaire tétraédrique

Une molécule d'amine (groupe partant) est éliminée.

La déprotonation par l'amine produit l'acide carboxylique et l'amine protonée.

Ces transformations se font également en milieu basique en suivant le mécanisme général de la substitution nucléophile sur un groupe acyle (*voir la figure 3.51*). La saponification (du latin *sapo*, qui signifie « savon ») est le nom donné à l'hydrolyse d'un ester en milieu basique, cette réaction étant impliquée dans la fabrication d'un savon (*voir le chapitre 4*). Au cours de la saponification, le groupe partant généré est une base forte (un alcoolate) qui réagit par réaction acidobasique avec l'acide carboxylique pour former l'alcool et l'ion carboxylate correspondant. Contrairement à l'hydrolyse d'un ester en milieu acide, la saponification n'est pas une réaction réversible, puisque l'ion carboxylate est un très mauvais substrat pour une substitution nucléophile (le carbonyle n'étant pas du tout électrophile). L'hydrolyse d'un amide en milieu basique est également une réaction irréversible pour cette même raison.

Figure 3.51 Réactions globales d'hydrolyse basique des amides et des esters, et mécanisme d'hydrolyse basique d'un ester

Réactions globales

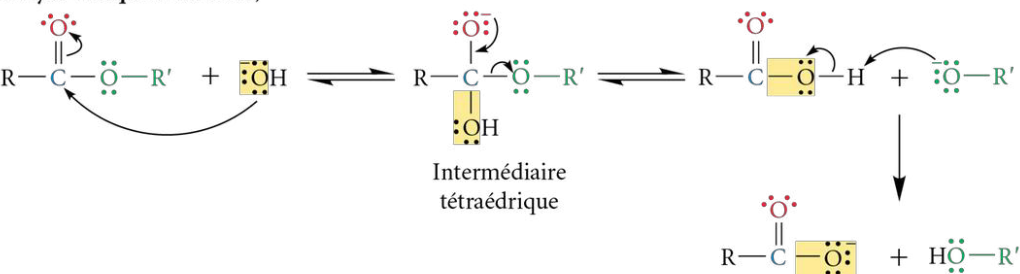
$$R{-}C({=}O){-}O{-}R' \xrightarrow[\Delta]{^{-}OH,\ H_2O} R{-}C({=}O){-}O^{-} + HO{-}R'$$

Ester → Ion carboxylate + Alcool

$$R{-}C({=}O){-}N(R''){-}R' \xrightarrow[\Delta]{^{-}OH,\ H_2O} R{-}C({=}O){-}O^{-} + HN(R''){-}R'$$

Amide → Ion carboxylate + Amine

Mécanisme (hydrolyse basique d'un ester)



cheneliere.ca/chimieorganique WWW
› Mécanismes de l'hydrolyse acide et basique d'un nitrile

Finalement, les nitriles s'hydrolysent en amides puis en acides carboxyliques (ou ion carboxylate) en milieu aqueux acide ou basique à chaud (*voir la figure 3.52*). Les mécanismes de l'hydrolyse en milieux acide et basique sont présentés dans les ressources numériques.

Figure 3.52 Hydrolyse acide et basique d'un nitrile

$$R{-}C{\equiv}N \underset{\Delta}{\overset{H_3O^+,\ H_2O}{\rightleftharpoons}} R{-}C({=}O){-}OH + \overset{+}{N}H_4$$

Nitrile → Acide carboxylique

$$R{-}C{\equiv}N \xrightarrow[\Delta]{^{-}OH,\ H_2O} R{-}C({=}O){-}O^{-} + NH_3$$

Nitrile → Ion carboxylate

Exercice 3.24 Complétez les réactions suivantes.

a) [ester] $\xrightarrow[\Delta]{OH^-, H_2O}$ **A** + **B**

b) **C** $\xrightarrow{H_2O}$ [cyclobutyl]—COOH + HCl

c) [anhydride cyclique] $\xrightarrow{\Delta, H_2O}$ **D**

d) **E** $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+, H_2O}$ HO(C=O)CH₂CH₂CH₂$NH_3^+Cl^-$

3.9 Réactions des dérivés d'acides carboxyliques avec les organomagnésiens

L'addition d'un organomagnésien (réactif de Grignard) sur un ester génère un alcool tertiaire (*voir la figure 3.53*). Dans cette réaction, un premier équivalent d'organomagnésien réagit avec l'ester selon un mécanisme de substitution nucléophile pour former une cétone. La cétone formée étant plus réactive que l'ester, il est impossible de l'isoler, puisqu'un deuxième équivalent du réactif s'y additionne pour former l'alcool tertiaire. Le processus est globalement irréversible. Cette méthode est utile pour synthétiser des alcools tertiaires dans lesquels au moins deux des trois groupes alkyles fixés à l'atome de carbone portant le groupe hydroxyle sont identiques. D'autres composés organométalliques comme les organolithiens peuvent également être utilisés.

Figure 3.53 Création d'un alcool tertiaire par réaction d'un ester avec un composé organomagnésien

Réaction globale

R—C(=O)—O—R′ (Ester) + R″—MgX $\xrightarrow{\text{Éther anhydre}}$ [R—C(=O)—R″] (Cétone) + $R'O^-MgX^+$ $\xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{R''—MgX \text{ Éther anhydre}}$ R—C(OH)(R″)—R″ (Alcool tertiaire) + 2 MgXOH + R′OH

Mécanisme

R—C(=O)—O—R′ + R″—MgX ⟶ R—C(O⁻ MgX⁺)(R″)—O—R′ ⟶ R—C(=O)—R″ + $R'O^-\ MgX^+$

R—C(=O)—R″ + R″—MgX ⟶ R—C(O⁻ MgX⁺)(R″)—R″ $\xrightarrow{H_3O^+}$ 2 MgXOH + R′OH + R—C(OH)(R″)—R″

Exemple 3.5

Quel alcool est créé en faisant réagir de l'éthanoate d'éthyle avec du bromure d'éthylmagnésium dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide ?

Solution

D'après la transformation illustrée dans la figure 3.53 (*voir page précédente*), un groupement éthyle remplacera, dans un premier temps, le groupement éthoxy de l'acétate d'éthyle, puis un deuxième groupement éthyle s'additionnera, et le groupement carbonyle deviendra un alcool. Le 3-méthylpentan-3-ol sera obtenu.

$$CH_3-C(=O)-OCH_2CH_3 + CH_3CH_2-MgBr \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} CH_3-C(OH)(CH_2CH_3)-CH_2CH_3 + 2\ MgBrOH + CH_3CH_2OH$$

éthanoate d'éthyle — bromure d'éthyl magnésium — 3-méthylpentan-3-ol

Exercice 3.25 Complétez les réactions suivantes.

a) $CH_3CH_2C(=O)OCH_2CH_3 + 2\ CH_3CH_2MgBr \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}}$ **A** + **B** + 2 MgBrOH

b) **C** + **D** $\xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}}$ (OH) + (OH) + 2 MgBrOH

Il est possible d'effectuer le même type de transformation sur un chlorure d'acyle ou un anhydride. Dans ce cas, puisque la cétone intermédiaire est moins réactive que le composé de départ, il est possible d'arrêter la réaction à ce stade en utilisant un seul équivalent du réactif de Grignard à basse température (−78 °C) et d'isoler ensuite la cétone. L'addition d'un deuxième équivalent de l'organomagnésien à température ambiante permet d'obtenir l'alcool tertiaire (*voir la figure 3.54*).

Figure 3.54
Réaction d'un réactif de Grignard avec un chlorure d'acyle

$$R-C(=O)-Cl \xrightarrow[]{R'-MgX\ (1\ \text{éq.}),\ \text{Éther anhydre, } -78\ °C} R-C(=O)-R' + R'O^-MgX^+ \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{R'-MgX,\ \text{Éther anhydre}} R-C(OH)(R')-R' + 2\ MgXOH + R'OH$$

Chlorure d'acyle — Cétone — Alcool tertiaire

Un réactif de Grignard réagit avec un nitrile pour former, dans un premier temps, une imine (après neutralisation). Cette dernière s'hydrolyse ensuite en cétone en milieu acide (*voir la figure 3.55*). La préparation d'une cétone en utilisant un nitrile (plutôt qu'un chlorure d'acyle) est une réaction plus couramment utilisée, puisqu'elle se fait à température ambiante sans risque d'une seconde addition.

Figure 3.55
Réaction d'un réactif de Grignard avec un nitrile

$$R-C\equiv N + R'-MgX \xrightarrow{\text{Éther anhydre}} R-C(=N^-\ MgX^+)-R' \xrightarrow{H_3O^+,\ H_2O} R-C(=O)-R' + NH_3$$

Nitrile — Ion iminium — Cétone

3.10 Réduction des acides carboxyliques et de leurs dérivés

REMARQUE

Il est nécessaire d'utiliser un solvant aprotique puisque les solvants protiques, tels le méthanol ou l'éthanol, réagissent avec le $LiAlH_4$ pour créer de l'hydrogène gazeux.

La réduction des acides carboxyliques et des esters par l'aluminohydrure de lithium ($LiAlH_4$) dans un solvant aprotique (p. ex.: l'éther éthylique anhydre), suivie par une hydrolyse acide, crée des alcools primaires (*voir la figure 3.56 a et b*). Les chlorures d'acyle et les anhydrides, plus réactifs, donnent, eux aussi, des alcools primaires, mais la réaction est très peu employée, car ces dérivés sont eux-mêmes formés en laboratoire à partir de l'acide carboxylique. Pour leur part, les amides et les nitriles sont transformés en amines (*voir la figure 3.56 c et d*).

Bien que le borohydrure de sodium ($NaBH_4$) soit un réducteur approprié pour la transformation des aldéhydes et des cétones en alcools (*voir la section 1.6.7, p. 31*), ce réactif n'est pas assez puissant pour effectuer la transformation d'un acide carboxylique ou d'un amide en alcool. La réaction avec un ester est, quant à elle, très lente et peu utilisée. Cette différence de réactivité s'explique en partie par un plus grand caractère électrophile du carbone carbonylique chez les aldéhydes et les cétones.

Figure 3.56
Réduction à l'aide de l'aluminohydrure de lithium ($LiAlH_4$) – a) Des acides carboxyliques ; b) Des esters ; c) Des amides ; d) Des nitriles

a) $$\underset{\text{Acide carboxylique}}{R{-}C({=}O){-}O{-}H} + LiAlH_4 \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \underset{\text{Alcool primaire}}{R{-}CH_2{-}OH}$$

b) $$\underset{\text{Ester}}{R{-}C({=}O){-}O{-}R'} + LiAlH_4 \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \underset{\text{Alcools primaires}}{R{-}CH_2{-}OH + HO{-}R'}$$

c) $$\underset{\text{Amide}}{R{-}C({=}O){-}N(R''){-}R'} + LiAlH_4 \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \underset{\text{Amine}}{R{-}CH_2{-}N(R''){-}R'}$$

d) $$\underset{\text{Nitrile}}{R{-}C{\equiv}N} + LiAlH_4 \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \underset{\text{Amine primaire}}{R{-}CH_2{-}NH_2}$$

Le mécanisme simplifié de la réduction de l'ester par le $LiAlH_4$ débute par une substitution nucléophile avec l'hydrure jouant le rôle du nucléophile pour générer, dans un premier temps, un aldéhyde. L'aldéhyde réagit avec un deuxième hydrure selon un mécanisme d'addition nucléophile, et l'alcoolate formé est transformé en alcool primaire par hydrolyse acide (*voir la figure 3.57*).

Figure 3.57
Mécanisme simplifié de la réduction d'un ester par un hydrure

$$\underset{\text{Ester}}{R{-}C({=}O){-}O{-}R'} + :H^- \longrightarrow R{-}CH(O^-){-}O{-}R' \longrightarrow \underset{\text{Aldéhyde}}{R{-}C({=}O){-}H} + {}^-OR'$$

$$R{-}C({=}O){-}H \xrightarrow{:H^-} R{-}CH_2{-}O^- \xrightarrow{H_3O^+,\ H_2O} R{-}CH_2{-}OH + R'{-}OH$$

Alcools primaires

Le $LiAlH_4$ ne permet pas d'arrêter la réduction des esters en aldéhydes, car les fonctions aldéhydes sont plus réactives que les esters et que le $LiAlH_4$, qui est un agent réducteur très puissant. De ce fait, seuls les alcools primaires sont isolables.

Exemple 3.6

Que produit la réduction du composé suivant par le $LiAlH_4$ (en excès) après une hydrolyse acide ?

N
O
CN
$COOCH_3$

Solution

Le lactame (amide cyclique) sera réduit en amine, le nitrile en amine primaire et l'ester en alcool primaire ; il y aura également production de méthanol. Le réactif n'affectera pas la liaison double carbone-carbone. Les produits seront donc :

Alcène
Lactame
N
C
O
CN
Ester
$COOCH_3$
Nitrile
+ $LiAlH_4$ (excès)
Éther anhydre
suivi de H_3O^+, H_2O
Alcène
Amine
N
CH_2
CH_2 — NH_2
H_2C
OH
Alcool
Amine
+ HO — CH_3

Exercice 3.26 Complétez les réactions suivantes.

a) O, N, H + $LiAlH_4$ —Éther anhydre / suivi de H_2O, H_3O^+→ **A**

b) **B** (lactone) + $LiAlH_4$ —Éther anhydre / suivi de H_2O, H_3O^+→ HO ... OH

Le tableau 3.8 résume l'ensemble des réactions des substitutions nucléophiles des dérivés d'acides carboxyliques étudiées dans les sections 3.7 à 3.10 (*voir p. 127 à 145*). Les réactions avec l'eau, les alcools, les amines (ou l'ammoniac) ou les hydrures permettent de transformer ces groupements fonctionnels en d'autres fonctions. Dans le cas des réactions avec un organomagnésien, il y a en plus la création d'une ou de plusieurs liaisons carbone-carbone.

Tableau 3.8 **Produits obtenus par les réactions de divers nucléophiles avec les dérivés des acides carboxyliques**

	Eau H_2O	Alcool R′OH	Amine (ou ammoniac) NHR′R″	Organomagnésien R′MgX	Hydrure $LiAlH_4$
Chlorure d'acyle R—C(=O)—Cl	R—C(=O)—OH[a]	R—C(=O)—OR′	R—C(=O)—NR′R″	R—C(OH)(R′)—R′	RCH_2OH
Anhydride R—C(=O)—O—C(=O)—R‴	R—C(=O)—OH[a]	R—C(=O)—OR′	R—C(=O)—NR′R″	R—C(OH)(R′)—R′	RCH_2OH
Ester R—C(=O)—OR‴	R—C(=O)—OH[a]	R—C(=O)—OR′	R—C(=O)—NR′R″	R—C(OH)(R′)—R′	RCH_2OH
Amide R—C(=O)—NR‴R⁗	R—C(=O)—OH[a]	—[b]	—[c]	—[c]	$RCH_2NR'''R''''$
Nitrile R—C≡N	R—C(=O)—OH[a]	—[c]	—[c]	R—C(=O)—R′	RCH_2NH_2

a. L'ion carboxylate est obtenu lorsque l'hydrolyse a lieu en milieu basique aqueux.
b. La réaction n'a pas lieu.
c. La réaction est possible, mais elle ne sera pas vue dans le cadre de ce cours.

3.11 Décarboxylation des acides carboxyliques

Les acides carboxyliques possédant un groupement carbonyle en position β (β-cétoacides) perdent facilement leur groupement carboxyle lorsqu'ils sont chauffés (*voir la figure 3.58, page suivante*). La **décarboxylation** est facilitée par un mécanisme impliquant un intermédiaire à six chaînons : l'énol créé s'isomérise rapidement en sa forme cétonique plus stable.

Figure 3.58
Décarboxylation sous l'effet de la chaleur d'un β-cétoacide

Exercice 3.27 Complétez les réactions suivantes.

a) HOOC–CH(CH$_3$)–COOH $\xrightarrow{\Delta}$ **A** + **B**

b) **C** $\xrightarrow{\Delta}$ cyclopentanone (=O) + CO_2

3.12 Réactions en position α du groupe carbonyle des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.12.1 Synthèse des acides carboxyliques α-halogénés

En présence de chlore ou de brome et de l'halogénure de phosphore correspondant (PCl_3 ou PBr_3), une halogénation s'effectue en position α du carbonyle. Dans un premier temps, un acide carboxylique aliphatique se transforme en halogénure d'acyle, puis, en présence d'eau, l'halogénure d'acyle est hydrolysé pour générer un **acide α-halogéné** (*voir la figure 3.59*). Cette réaction est nommée « réaction de Hell-Volhard-Zelinski » (en l'honneur du chimiste allemand **Carl M. Hell** [1849-1926], du chimiste danois **Jacob Volhard** [1834-1910] et du chimiste russe **Nicolaï D. Zelinski** [1861-1953]).

Figure 3.59 α-bromation d'un acide carboxylique

$$R-CH_2-C(=O)-OH \xrightarrow[PBr_3]{Br_2} R-CH_2-C(=O)-Br \xrightarrow{Br_2} R-CH(Br)-C(=O)-Br \xrightarrow{H_2O} R-CH(Br)-C(=O)-OH$$

L'halogénation s'effectue seulement en position α, puisque cette étape implique l'intermédiaire énol de l'halogénure d'acyle (*voir la figure 3.60*).

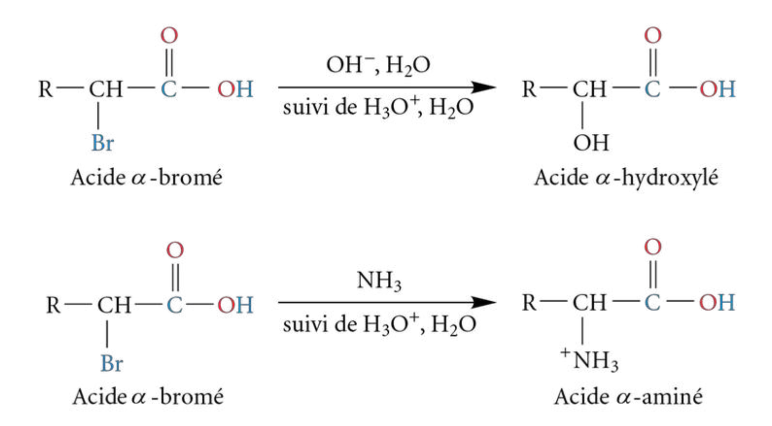
Figure 3.60 Formation et réaction de l'intermédiaire énol durant l'halogénation en position α

$$R{-}CH_2{-}C(=O){-}Br \rightleftharpoons R{-}CH{=}C(OH){-}Br \xrightarrow{Br{-}Br} R{-}CH(Br){-}C(={\overset{+}{O}}H){-}Br + Br^- \longrightarrow R{-}CH(Br){-}C(=O){-}Br + HBr$$

Énol

À partir des acides carboxyliques α-halogénés, il est possible de générer d'autres composés utiles en synthèse, notamment des acides α-hydroxylés et des acides α-aminés (*voir la figure 3.61*). Ces derniers seront étudiés dans le chapitre 6.

Figure 3.61
Formation d'acides α-hydroxylés et d'acides α-aminés





Rainer Ludwig Claisen (1851-1933), chimiste allemand, a travaillé sur la condensation des esters et des aldéhydes ainsi que sur des réarrangements d'éthers aromatiques.

3.12.2 Condensation de Claisen : synthèse des β-cétoesters

Tout comme les aldéhydes et les cétones, les esters qui possèdent au moins un hydrogène en position α du groupe carbonyle sont légèrement acides ($pK_a \approx 25$). Ils peuvent donc réagir avec une base forte pour former un énolate d'ester stabilisé par résonance (*voir la figure 3.62*).

Figure 3.62
Création de l'énolate d'ester et sa stabilisation par résonance

$$B^- + H{-}C{-}C(=O){-}O{-}R' \rightleftharpoons \left[\, {-}\overset{-}{C}{-}C(=O){-}O{-}R' \longleftrightarrow {-}C{=}C(O^-){-}O{-}R' \,\right]$$

Formes limites de résonance de l'énolate d'ester

Li^+ N^-

diisopropylamidure de lithium (LDA)

Différentes bases telles que les alcoolates de sodium (RO^-Na^+), l'hydrure de sodium (NaH) et le diisopropylamidure de lithium (LDA) peuvent être utilisées pour former les énolates d'ester. L'énolate d'ester généré étant un nucléophile carboné, il peut réagir avec une autre molécule d'ester (selon le mécanisme de la substitution nucléophile sur un groupe acyle) pour former des ***β*-cétoesters**. Il s'agit de la **condensation de Claisen** (*voir la figure 3.63*). Cette réaction est analogue à la condensation aldolique effectuée à partir d'un aldéhyde ou d'une cétone (*voir la section 1.7.3, p. 36*). Le mécanisme de formation d'un β-cétoester est décrit dans la figure 3.64 (*voir page suivante*).

Figure 3.63 Condensation de Claisen

$$H{-}CHR{-}C(=O){-}OR' + H{-}CHR{-}C(=O){-}OR' \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{R'O^-Na^+,\ R'OH} H{-}CHR{-}\underset{\beta}{C}(=O){-}\underset{\alpha}{C}HR{-}C(=O){-}OR' + R'OH$$

Ester — Ester — β-cétoester

Figure 3.64 Mécanisme de la condensation de Claisen

1) Déprotonation en α du carbonyle pour former l'énolate d'ester.

Ester

Énolate d'ester

2) L'énolate d'ester (le nucléophile) s'additionne sur le groupe carbonyle d'une autre molécule d'ester, puis un alcoolate est éliminé pour former un β-cétoester.

Ester Énolate d'ester Intermédiaire tétraédrique β-cétoester

3) L'alkoxyde (une base forte) arrache le deuxième proton α (rendu encore plus acide) pour former un β-cétoénolate d'ester (réaction irréversible).

β-cétoester Énolate du β-cétoester

4) L'hydrolyse acide du β-cétoénolate d'ester permet de générer le β-cétoester de manière définitive.

Énolate du β-cétoester β-cétoester

REMARQUE

Lorsque la base utilisée est un alcoolate, celui-ci doit nécessairement correspondre au groupement alkoxy de l'ester afin d'éviter la modification de ce groupement au cours d'une réaction de transestérification. En effet, cette réaction est également possible dans ces conditions basiques. Le solvant utilisé en présence d'un alcoolate est habituellement l'alcool correspondant.

Dans le cas où l'ester de départ ne possède qu'un seul hydrogène α, le mécanisme s'arrête à la fin de la deuxième étape. Dans le cas contraire, il reste encore au moins un hydrogène α sur le β-cétoester formé, et cet hydrogène est encore plus acide. En effet, l'énolate du β-cétoester créé par l'attaque de l'alcoolate est doublement stabilisé par résonance, puisque le carbone qui porte une charge négative est maintenant situé entre deux groupements carbonyles (*voir la figure 3.65*).

Figure 3.65 Formes limites de résonance de l'énolate du β-cétoester

Énolate du β-cétoester

La formation de l'énolate du β-cétoester étant irréversible (troisième étape), une hydrolyse acide est nécessaire pour générer définitivement le β-cétoester (quatrième étape). Il faut toutefois éviter d'utiliser un acide fort (ce qui pourrait hydrolyser la fonction ester) et privilégier un acide faible comme l'acide acétique aqueux (CH_3COOH). Si le substituant R n'est pas un hydrogène, il y a création d'un nouveau carbone asymétrique.

Une condensation mixte de Claisen est possible (entre deux esters différents), mais la transformation ne sera efficace que s'il n'existe qu'une seule possibilité de condensation (p. ex.: lorsque l'un des deux esters ne possède pas d'atomes d'hydrogène en position α du groupe carbonyle).

Exemple 3.7

Que crée la réaction du benzoate de méthyle avec le propanoate de méthyle, en présence de méthanolate de sodium dans le méthanol, suivie d'une hydrolyse acide?

Solution

Les conditions sont réunies pour une condensation de Claisen, mais l'un des deux esters (benzoate de méthyle) ne possède pas d'atomes d'hydrogène en position α du groupe carbonyle. Le méthanolate ne peut arracher que le proton sur le carbone α du propanoate de méthyle, et cet énolate réagit ensuite (comme nucléophile) sur le carbonyle du benzoate de méthyle.

CH_3—
Méthyle
(Me)

CH_3CH_2—
Éthyle
(Et)

Lorsque les deux groupements esters sont présents sur la même molécule et suffisamment près l'un de l'autre pour former des cycles à cinq ou à six chaînons (plus rarement, il existe aussi quelques exemples à sept chaînons), une condensation de Claisen intramoléculaire aura lieu. Cette variante s'appelle **condensation de Dieckmann** (nommée ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Walter Dieckmann** [1869-1925]). Ainsi, le traitement de l'heptanedioate de diéthyle par l'éthanolate de sodium dans l'éthanol, suivi d'une hydrolyse acide, crée du 2-oxocyclohexanecarboxylate d'éthyle, comme le montre la figure 3.66.

Figure 3.66
Condensation de Dieckmann de l'heptanedioate de diéthyle

3.12.3 Alkylation des β-cétoesters

Comme cela a été mentionné dans la section précédente, les β-cétoesters possèdent un hydrogène α très acide pouvant facilement être arraché par une base pour former un énolate de β-cétoester (*voir la figure 3.59, p. 146*). Ces énolates peuvent également agir comme nucléophiles dans une réaction de substitution avec des dérivés halogénés pour créer un nouveau lien carbone-carbone. Ainsi, la réaction d'un β-cétoester avec un équivalent de dérivé halogéné (habituellement primaire, puisqu'il s'agit d'un mécanisme de type S_N2) crée un β-cétoester monosubstitué (*voir la figure 3.67, page suivante*).

Cette séquence peut être continuée, puisque le β-cétoester monosubstitué possède un autre atome d'hydrogène en position α, de sorte qu'une deuxième alkylation est possible en autant que le groupement alkyle ne soit pas trop volumineux. Ainsi, en utilisant un excès

Figure 3.67 Alkylation d'un β-cétoester

$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OEt$ (β, α) $\xrightarrow{\text{EtONa, EtOH}}$ $H_3C-C(=O)-\bar{C}H(Na^+)-C(=O)-OEt$ $\xrightarrow{R-X}$ $H_3C-C(=O)-CH(R)-C(=O)-OEt$ + Na^+X^-

3-oxobutanoate d'éthyle (β-cétoester) — Énolate du β-cétoester — β-cétoester monosubstitué

1) EtONa, EtOH
2) R′X

$H_3C-C(=O)-C(R')(R)-C(=O)-OEt$ + Na^+X^-

β-cétoester disubstitué

d'halogénure (au moins deux équivalents molaires), deux groupements identiques sont introduits. Cependant, il est également possible d'ajouter un seul équivalent d'un premier halogénure (RX) pour former un β-cétoester monosubstitué, puis d'ajouter un deuxième halogénure (R′X) pour générer un β-cétoester disubstitué avec deux groupements différents.

Tous les β-cétoesters (substitués ou non) sont susceptibles d'être décarboxylés lorsqu'ils sont traités en milieu acide aqueux, à chaud. En effet, tous les β-cétoacides peuvent être décarboxylés selon le mécanisme présenté dans la section 3.11 (*voir p. 145*). Le recours au 3-oxobutanoate d'éthyle est particulièrement intéressant en synthèse, puisque son utilisation permet, à la suite de son alkylation et de sa décarboxylation, la synthèse de méthylcétones, aussi appelée **synthèse acétoacétique** (*voir la figure 3.68*).

Figure 3.68 Synthèse de méthylcétones à partir du 3-oxobutanoate d'éthyle

$CH_3-C(=O)-CH_2-C(=O)-OEt$

3-oxobutanoate d'éthyle

1) EtONa, EtOH
2) $CH_3CH_2CH_2Br$

$H_3C-C(=O)-CH(CH_2CH_2CH_3)-C(=O)-OEt$ $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+, H_2O}$ $[H_3C-C(=O)-CH(CH_2CH_2CH_3)-C(=O)-OH]$ + EtOH $\xrightarrow{\Delta}$ $H_3C-C(=O)-CH_2-CH_2CH_2CH_3$ + CO_2

hexan-2-one

1) EtONa, EtOH
2) CH_3CH_2Br

$H_3C-C(=O)-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-C(=O)-OEt$ $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+, H_2O}$ $[H_3C-C(=O)-C(CH_2CH_3)(CH_2CH_2CH_3)-C(=O)-OH]$ + EtOH $\xrightarrow{\Delta}$ $H_3C-C(=O)-CH(CH_2CH_3)-CH_2CH_2CH_3$ + CO_2

3-éthylhexan-2-one

3.12.4 Synthèse malonique

Dans la section précédente, la séquence d'alkylation sur l'énolate du 3-oxobutanoate d'éthyle et de décarboxylation permet d'obtenir une méthylcétone (RCH_2COCH_3) à partir d'un dérivé halogéné (RX). Cette même séquence, faite à partir du malonate de diéthyle, permet de synthétiser des acides acétiques substitués (RCH_2COOH) : il s'agit de la **synthèse malonique** (*voir la figure 3.69*).

Figure 3.69 Comparaison de la synthèse des méthylcétones et de la synthèse malonique

$$EtO-C(=O)-CH_2-C(=O)-CH_3 \xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH\quad 2)\ RX} R-CH_2-C(=O)-CH_3 + CO_2 + EtOH$$

3-oxobutanoate d'éthyle → Méthylcétone (acétone substituée)

$$EtO-C(=O)-CH_2-C(=O)-OEt \xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH\quad 2)\ RX} R-CH_2-C(=O)-OH + CO_2 + 2\ EtOH$$

malonate de diéthyle → Acide acétique substitué

La clé de cette séquence de réactions est l'utilisation du malonate de diéthyle (propanedioate de diéthyle) : cette molécule perd facilement un proton ($pK_a = 13{,}5$) au contact d'une base forte pour créer un anion stabilisé par résonance. Cet anion peut ensuite effectuer une substitution nucléophile sur un dérivé halogéné, et la molécule résultante peut subir une réaction de décarboxylation lorsqu'elle est traitée en milieu acide aqueux à chaud (*voir la figure 3.70*). Tout comme la synthèse des méthylcétones, il est également possible d'alkyler une deuxième fois avant d'effectuer la décarboxylation.

Figure 3.70 Étapes de la synthèse malonique

$$EtO-C(=O)-CH_2-C(=O)-OEt \xrightarrow{EtONa,\ EtOH} EtO-C(=O)-\bar{C}H-C(=O)-OEt \xrightarrow{R-X} EtO-C(=O)-CH(R)-C(=O)-OEt + X^-$$

malonate de diéthyle

$$\xrightarrow{H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta} [HO-C(=O)-CH(R)-C(=O)-OH] + 2\ EtOH \longrightarrow R-CH_2-C(=O)-OH + CO_2$$

Acide acétique substitué

Toutes ces réactions de condensation et d'alkylation, qu'elles soient intermoléculaires ou intramoléculaires, sont très utiles en synthèse, puisqu'elles permettent de créer de nouveaux liens carbone-carbone et de bâtir de nouvelles molécules (ce qui est toujours très recherché).

Exemple 3.8

Quel acide carboxylique est produit en effectuant une synthèse malonique sur du 1-bromobutane ?

Solution

Le fragment CH_2COOH est ajouté au carbone portant l'halogène pour générer l'acide hexanoïque.

$$EtO{-}C({=}O){-}CH_2{-}C({=}O){-}OEt \xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH \quad 2)\ CH_3CH_2CH_2CH_2Br} CH_3CH_2CH_2CH_2{-}CH_2{-}C({=}O){-}OH + CO_2 + 2\ EtOH$$

acide hexanoïque

Exercice 3.28 Complétez les réactions suivantes.

a) (acide cyclopropylacétique) $\xrightarrow[\text{suivi de } H_2O]{Cl_2,\ PCl_3}$ **A** $\xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{OH^-,\ H_2O}$ **B**

b) H–C(=O)–OEt + (butanoate d'éthyle, OEt) $\xrightarrow[2)\ H_3O^+,\ H_2O]{1)\ EtO^-Na^+,\ EtOH}$ **C** + EtOH

c) EtO–C(=O)–C(CH₃)₂–CH₂CH₂CH₂–C(=O)–OEt $\xrightarrow[2)\ H_3O^+,\ H_2O]{1)\ EtO^-Na^+,\ EtOH}$ **D** + EtOH

d) $CH_3C(=O)CH_2C(=O)OEt$ $\xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH \quad 2)\ CH_3CH_2CH_2Br\ (\text{excès})}$ **E** + CO_2 + EtOH

e) **F** $\xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH \quad 2)\ \mathbf{G}\ (1\ \text{éq.})}$ (acide 4-cyclopentylbutanoïque, OH) + CO_2 + 2 EtOH

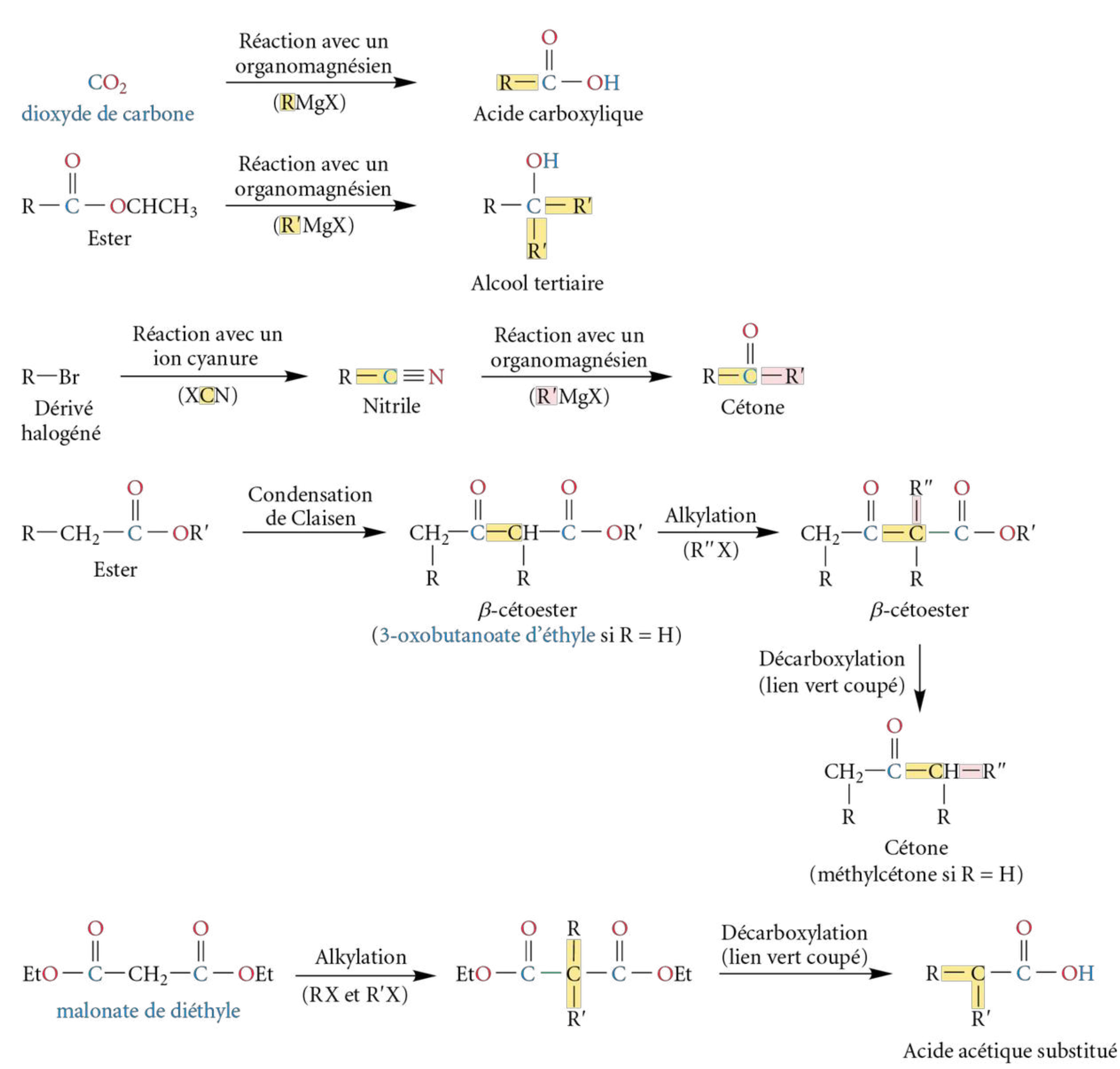
3.13 Synthèses impliquant des acides carboxyliques et leurs dérivés

Comme cela a été mentionné dans la section 1.8 (*voir p. 41*), pour déduire la séquence des transformations nécessaires pour une synthèse donnée, il faut déterminer, dans la molécule cible et la molécule de départ, le nombre total d'atomes de carbone, la présence ou l'absence de cycles, la nature et la position des groupements fonctionnels ainsi que les déconnexions possibles.

Le tableau 3.8 (*voir p. 145*) résume les réactions de substitution nucléophiles permettant de modifier les groupements fonctionnels des dérivés d'acides carboxyliques. Il est également possible d'introduire divers substituants en position α d'un acide carboxylique par l'entremise d'une halogénation (*voir la section 3.12.1, p. 146*).

Les réactions les plus importantes sont celles qui permettent d'assembler le squelette de carbone par la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. Ce sont souvent les transformations les plus difficiles à visualiser. Le tableau 1.3 (*voir p. 42*) présente un résumé des réactions à partir des aldéhydes et des cétones, et la figure 3.70 (*voir p. 151*) rassemble celles du chapitre 3. Une bonne connaissance de ces réactions permettra de visualiser plus facilement l'analyse rétrosynthétique des molécules les plus complexes. Ainsi, la réaction d'un organomagnésien sur du dioxyde de carbone, un ester ou un nitrile génère respectivement un acide carboxylique (un lien C—C formé), un alcool tertiaire (deux liens C—C formés) ou une cétone (un lien C—C formé). La condensation de Claisen génère un β-cétoester (un lien C—C formé) qui peut ensuite être alkylé (un ou deux liens C—C formés) et décarboxylé (un lien C—C brisé). La synthèse malonique, quant à elle, permet de créer un ou deux liens C—C par alkylation pour générer, à la suite d'une décarboxylation (un lien C—C brisé), des acides acétiques monosubstitués ou disubstitués (*voir la figure 3.71*).

Figure 3.71 Liste des nouvelles réactions créant des liaisons carbone-carbone



Les deux exemples suivants de synthèses permettront de mettre en pratique ces nouvelles réactions.

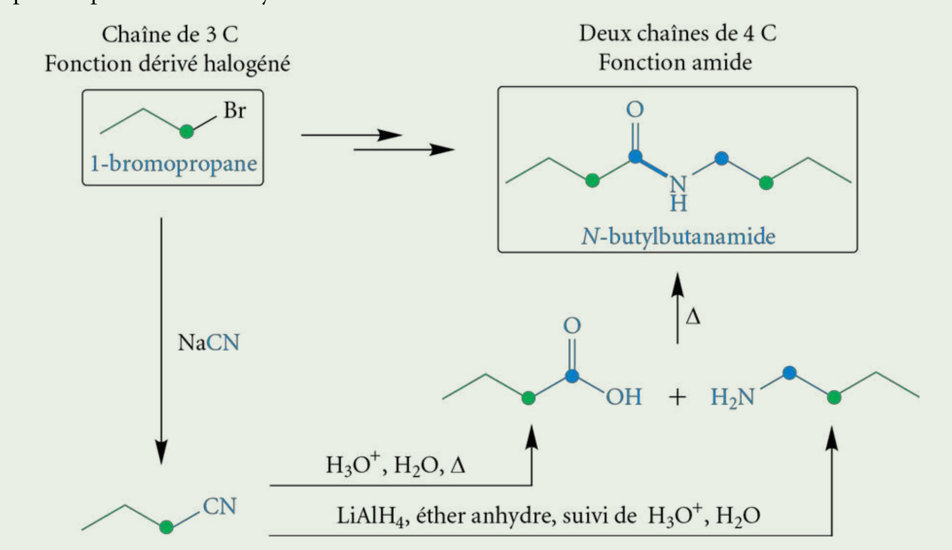
Exemple 3.9

Comment obtenir du *N*-butylbutanamide à partir du 1-bromopropane en utilisant seulement ce dernier comme réactif organique?

Solution

La molécule cible contient un groupement fonctionnel amide formé de deux chaînes de quatre carbones, dont l'une se termine par un atome d'azote; la molécule de départ est un dérivé halogéné sous forme de chaîne à trois carbones.

L'amide peut provenir de la réaction entre un acide carboxylique et une amine. Cependant, chacune de ces molécules possède un atome de carbone de plus que le composé de départ. Ces précurseurs peuvent tous les deux provenir d'un nitrile (l'un par hydrolyse acide, et l'autre, par réduction). Il suffit donc de transformer le dérivé halogéné de départ en nitrile par simple addition de cyanure de sodium.

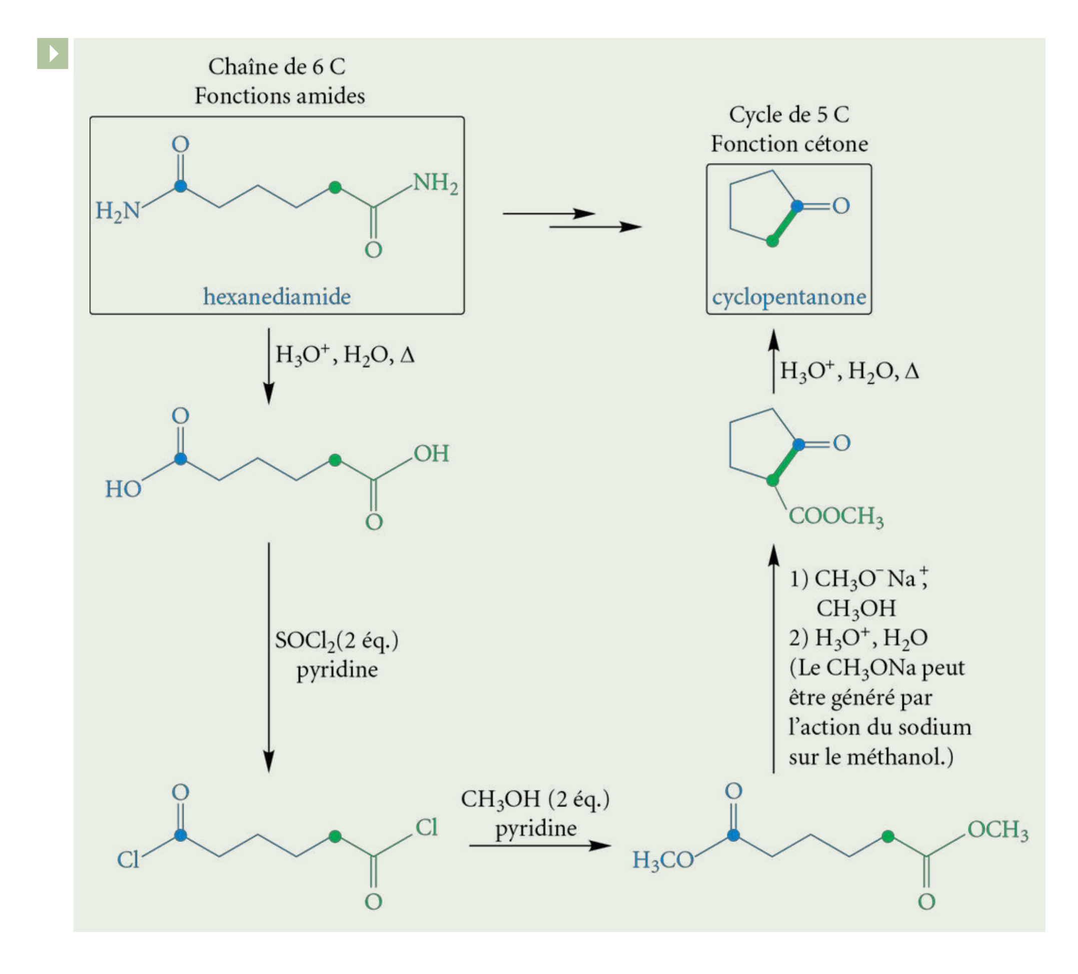


Exemple 3.10

Comment obtenir du cyclopentanone à partir de l'hexanediamide et du méthanol comme réactif organique?

Solution

Au départ, une chaîne à six carbones portant deux fonctions amides doit être transformée en cycle à cinq carbones portant une fonction cétone. Il y a donc à la fois perte d'un carbone (de 6 C à 5 C) et formation d'un nouveau lien carbone-carbone (chaîne devenue cycle). Puisque la fonction finale est une fonction cétone, la formation d'un *β*-cétoester, suivie d'une décarboxylation, est intéressante; une condensation de Dieckmann sur une chaîne portant deux esters formerait le cycle, et le chauffage en milieu acide effectuerait la décarboxylation, d'où la perte d'un carbone. Il reste alors à transformer les amides initiaux en esters en passant par des chlorures d'acyle. Il faut éviter l'estérification de Fischer, puisque le chauffage en milieu acide pourrait transformer le diacide en anhydride cyclique.



Exercice 3.29 Effectuez les transformations suivantes en utilisant seulement les composés de départ comme composés organiques.

a) Br

et

O O

EtO OEt

→ HO

b) et CH_3CH_2OH → O O NH_2

SUR LES TRACES DE RENÉ ROY

Le chimiste qui sauve des vies

En 2005, René Roy (1952-…) reçoit le prestigieux prix du Tech Museum pour ses travaux sur un vaccin synthétique contre la pneumonie et la méningite, en collaboration avec le chercheur cubain Vicente Verez Bencomo. Bien plus que le trophée et la somme d'argent, ce qui comble René Roy est la récompense de plus de 20 ans de recherche en chimie médicinale pour le mieux-être de l'humanité.

Brillant élève au Département de chimie de l'Université de Montréal, il y achève son doctorat en 1980 sous la direction de Stephen Hanessian, avec qui il approfondit l'utilisation des glucides en synthèse organique.

Il devient ensuite associé de recherche au Conseil national de recherches du Canada à Ottawa, puis professeur adjoint à l'Université d'Ottawa. Devenu rapidement professeur, René Roy entame ses recherches sur les dendrimères, puis sur les vaccins semi-synthétiques, et plus particulièrement sur celui s'attaquant à la bactérie *Haemophilus influenzae* de type b (appelée « Hib »).

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), la bactérie Hib, qui provoque des méningites et des pneumonies, cause chaque année de 400 000 à 700 000 décès chez les enfants de 4 à 18 mois. Malheureusement, seulement 2 % des enfants du monde sont vaccinés, car les vaccins habituels coûtent trop cher pour les populations des pays en voie de développement.

Le vaccin « biologique » classique est fabriqué à partir de la capsule bactérienne cultivée. Cette capsule est constituée d'un polysaccharide empêchant la phagocytose, mais permettant aux bactéries de se multiplier. Or, la production de cette capsule bactérienne ne se fait pas sans difficulté : il y a parfois contamination, et le processus est coûteux.

Le vaccin synthétique du duo Roy-Bencomo, le **Quimi-Hib**, contourne cette difficulté. En fabriquant la partie oligosaccharide (en vert) et en lui adjoignant une partie protéique isolée de l'anatoxine tétanique (en rouge), un vaccin conjugué stable et de qualité facilement contrôlable est créé, et il offre une protection de près de 15 ans aux heureux vaccinés. La création d'un vaccin obtenu par synthèse chimique en laboratoire est une première mondiale.

En 2005, plus d'un million d'enfants cubains ont été vaccinés avec le Quimi-Hib, ce qui a permis d'éradiquer la maladie dans ce pays.

Le professeur Roy revient au Québec en 2003 pour occuper la Chaire de recherche du Canada en chimie thérapeutique à l'Université du Québec à Montréal. Élu personnalité de la semaine par le journal *La Presse* en 2005, il continue de concevoir de nouveaux vaccins, notamment contre la fibrose kystique et le cancer du sein. Auteur de nombreux articles et brevets, chercheur respecté internationalement, René Roy n'a pas fini de surprendre. En 2005 et 2008, ses travaux ont été sélectionnés pour les « 10 découvertes de l'année » du magazine *Québec Science* et, plus récemment, en 2010, il a reçu le prix Léo-Pariseau décerné par l'Association francophone pour le savoir (Acfas) pour souligner sa contribution dans le domaine des sciences biologiques et de la santé.

Quimi-Hib

RÉSUMÉ

Notions essentielles (sections 3.1, 3.2, 3.3, 3.4 et 3.6)

- Les acides carboxyliques sont constitués d'un groupement carboxyle (—COOH) lié à un groupement alkyle ou à un hydrogène. (section 3.1)
- En remplaçant le groupement hydroxyle d'un acide carboxylique par un autre groupe partant, divers dérivés d'acides carboxyliques sont obtenus, notamment les halogénures d'acyle (RCOX), les anhydrides (RCOOCOR′), les esters (RCOOR′) et les amides (RCONR′R″). Les nitriles (RCN) sont également considérés comme des dérivés d'acides carboxyliques. (section 3.1)
- En nomenclature, la fonction acide carboxylique est prioritaire sur toutes les autres fonctions. Viennent ensuite les dérivés dans l'ordre de priorité suivant : les halogénures d'acyle, les anhydrides, les esters, les amides et les nitriles. Ces derniers se classent devant les aldéhydes et les cétones. (section 3.2)
- Les acides carboxyliques sont des acides faibles réagissant avec une base pour former un ion carboxylate, stabilisé par résonance. La force relative des acides carboxyliques est influencée par l'effet inductif causé par les groupes voisins du groupe carbonyle. (section 3.4)
- Les acides carboxyliques et leurs dérivés réagissent principalement en faisant des substitutions nucléophiles sur le groupe acyle (RCO), générant un acide carboxylique ou un autre dérivé en fonction du nucléophile utilisé. Au moment de la substitution nucléophile, un nucléophile s'additionne sur le carbone carbonylique pour former un intermédiaire tétraédrique, puis le groupe carbonyle est reformé, et le groupe partant est éliminé. (section 3.6)
- L'ordre de réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés s'explique principalement par des facteurs électroniques impliquant le groupement carbonyle et la facilité d'expulsion du groupe partant : plus le groupe partant a une faible basicité, plus il sera éliminé facilement, et plus le dérivé sera réactif. Ainsi, les chlorures d'acyle, suivis des anhydrides, sont les plus réactifs, puis viennent les acides carboxyliques, les esters et, finalement, les amides. (section 3.6)
- Un dérivé d'acide carboxylique se transforme facilement en un dérivé moins réactif par une réaction de substitution nucléophile, mais l'inverse n'est pas vrai. (section 3.6)

Préparation des acides carboxyliques (section 3.5)

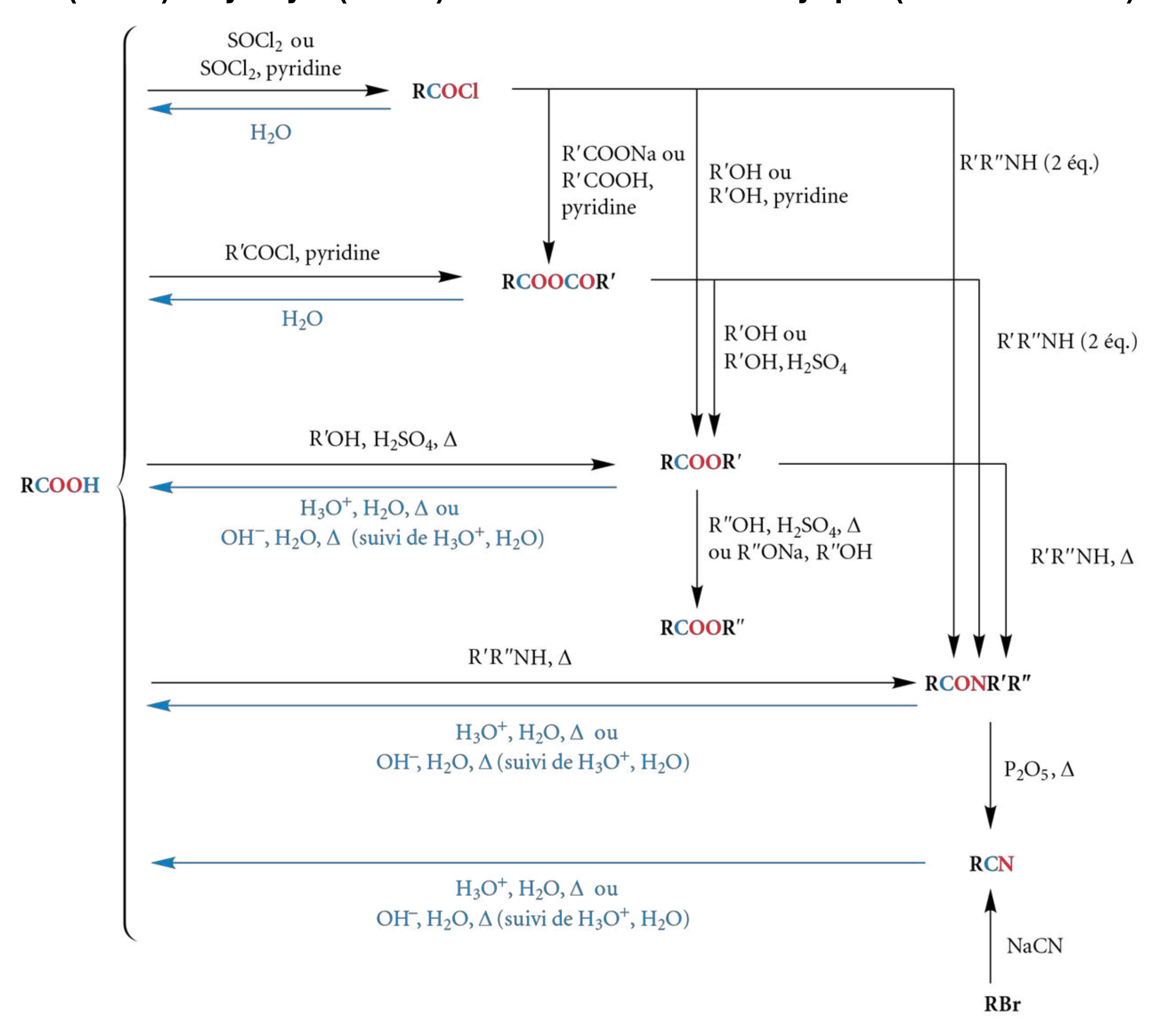
$$\text{R-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{2) } H_2O_2,\ H_3O^+]{\text{1) } O_3} \text{R—COOH} + CO_2$$

$$\text{R—MgBr} + CO_2 \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \text{R—COOH}$$

$$\text{Ar—R} \xrightarrow{KMnO_4,\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta} \text{Ar—COOH}$$

$$\text{R—CHO ou R—CH}_2\text{OH} \xrightarrow[\text{ou } HNO_3 \text{ ou } K_2Cr_2O_7,\ H_2SO_4\ (aq)]{CrO_3,\ H_2SO_4,\ \text{acétone ou } KMnO_4 \text{ conc., à chaud}} \text{R—COOH}$$

Préparation (en noir) et hydrolyse (en bleu) des dérivés d'acides carboxyliques (sections 3.7 et 3.8)



Réactions des dérivés d'acides carboxyliques avec les organomagnésiens (section 3.9)

$$\mathrm{R{-}C({=}O){-}OR} \; + \; \underset{(2\ \text{éq.})}{\mathrm{R'{-}MgX}} \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \mathrm{R{-}C(OH)(R'){-}R'} \; + \; \mathrm{ROH}$$

$$\mathrm{R{-}C{\equiv}N} \; + \; \mathrm{R'{-}MgX} \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{\text{Éther anhydre}} \mathrm{R{-}C({=}O){-}R'} \; + \; \mathrm{NH_3}$$

Réduction des acides carboxyliques et de leurs dérivés (section 3.10)

$$RCOOH \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{LiAlH_4,\ \text{éther anhydre}} RCH_2OH$$

$$RCOOR' \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{LiAlH_4,\ \text{éther anhydre}} RCH_2OH + R'OH$$

$$RCONR'R'' \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{LiAlH_4,\ \text{éther anhydre}} RCH_2NR'R''$$

$$RCN \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{LiAlH_4,\ \text{éther anhydre}} RCH_2NH_2$$

Décarboxylation des β-cétoacides (section 3.11)

$$R-C(=O)-CH_2COOH \xrightarrow{\Delta} R-C(=O)-CH_3 + CO_2$$

Réactions en position α du groupe carbonyle des acides carboxyliques et de leurs dérivés (section 3.12)

- Halogénation en position α des acides carboxyliques :

$$RCH_2COOH \xrightarrow[PX_3]{X_2} R-CH(X)-COOH \quad (X = Cl, Br)$$

$$R-CH(X)-COOH \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{OH^-,\ H_2O} R-CH(OH)-COOH$$

$$R-CH(X)-COOH \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+,\ H_2O]{NH_3} R-CH(^+NH_3)-COOH$$

- Condensation de Claisen :

$$RCH_2COOR' \xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+, H_2O]{R'ONa,\ R'OH} RCH_2-C(=O)-CH(R)-C(=O)-OR' + R'OH$$

- Synthèse des dérivés de l'acide acétique :

$$EtOOC-CH_2-COCH_3 \xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH \quad 2)\ RX} RCH_2-C(=O)-CH_3 + CO_2 + EtOH$$

3-oxobutanoate d'éthyle

- Synthèse malonique :

$$EtOOC-CH_2-COOEt \xrightarrow[3)\ H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{1)\ EtONa,\ EtOH \quad 2)\ RX} RCH_2-C(=O)-OH + CO_2 + 2\ EtOH$$

malonate de diéthyle

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES 

Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de définir et de nommer un acide carboxylique, un halogénure d'acyle, un anhydride, un ester, une lactone, un amide, un lactame et un nitrile ;
- de décrire les caractéristiques structurales ainsi que les propriétés physiques et spectroscopiques des acides carboxyliques et de leurs dérivés ;
- d'expliquer l'acidité des acides carboxyliques et de prévoir l'acidité relative de divers acides carboxyliques d'après les effets de résonance et inductifs en cause ;
- de prévoir les produits obtenus et les conditions expérimentales nécessaires au cours des réactions suivantes permettant de préparer un acide carboxylique :
  - ozonolyse oxydante d'un alcène,
  - oxydation de chaînes alkyles latérales sur un cycle benzénique,
  - addition d'un organomagnésien sur le dioxyde de carbone,
  - oxydation d'un alcool primaire ou d'un aldéhyde ;
- d'expliquer la réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés ;
- de prévoir les produits obtenus, les conditions expérimentales nécessaires et les mécanismes au cours des réactions suivantes sur les acides carboxyliques :
  - réaction acide/base,
  - réaction avec le chlorure de thionyle et le chlorure d'oxalyle,
  - estérification de Fischer,
  - réaction avec une amine (ou avec l'ammoniac),
  - réduction,
  - décarboxylation,
  - halogénation en position α ;
- de prévoir les produits obtenus, les conditions expérimentales nécessaires et les mécanismes au cours des réactions suivantes sur les dérivés des acides carboxyliques :
  - hydrolyse,
  - réaction avec un alcool,
  - ammonolyse et aminolyse,
  - réaction des esters et des nitriles avec les réactifs de Grignard,
  - réduction,
  - condensations de Claisen et de Dieckmann,
  - alkylation de β-cétoesters et du malonate de diéthyle,
  - décarboxylation des β-cétoacides ;
- de déterminer la structure d'un acide carboxylique ou de l'un de ses dérivés à l'aide de ses propriétés physiques et chimiques caractéristiques ;
- de concevoir (séquence des étapes et conditions réactionnelles nécessaires) la synthèse d'un acide carboxylique ou de l'un de ses dérivés en se servant des réactions étudiées dans ce chapitre ainsi que des réactions caractéristiques des alcanes, des alcènes, des alcynes, des composés aromatiques, des dérivés halogénés, des alcools, des éthers, des aldéhydes et des cétones.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Nomenclature

3.30 Nommez les composés suivants selon les règles de l'UICPA.

a)

b)

c)

d)

e)

f)

g)

h)

i)

j)

3.31 Dessinez la structure des composés suivants.

a) benzoate de propyle
b) fluorure de 3-cyanohexanoyle
c) 4-hydroxybutanoate de sodium
d) *N*-propylacétamide
e) acide 4-oxopentanoïque
f) formate d'isopropyle
g) malonate de diéthyle
h) anhydride cyclopropanecarboxylique

3.32 Nommez les composés suivants selon les règles de l'UICPA.

a)

b)

c)

d)

e)

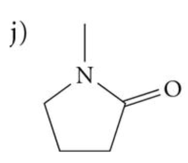
f)

g)

h)

i)

j)



3.33 Dessinez la structure des composés suivants.

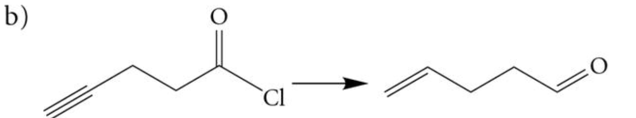
a) acide 5-formyl-2,6-dioxohexanoïque
b) 3-cyanopropanoate de 2-cyanoéthyle
c) diiodure de 3-méthoxypentanedioyle
d) 3-oxocyclohexanecarboxylate de méthyle
e) (3*R*)-3-aminocyclopentanecarbonitrile
f) (*S*)-5-hydroxy-3-oxohexanoate d'éthyle
g) acide 2-éthylhept-4-ynoïque
h) acide (2*E*,4*R*)-4-éthoxypent-2-énoïque

Propriétés physiques

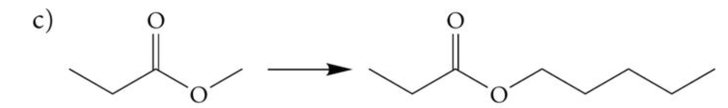
3.34 Pour les transformations suivantes, mentionnez, s'il y a lieu, les différences entre les spectres infrarouges du composé de départ et du produit final.

a)

b)



c)



Caractère acide des acides carboxyliques

3.35 Classez les acides carboxyliques suivants par ordre croissant d'acidité.

a)

b) [structures : acide 2-chlorocyclopentanecarboxylique ; acide 3-bromocyclopentanecarboxylique ; acide 3-chlorocyclopentanecarboxylique]

3.36 Classez les substances suivantes par ordre croissant d'acidité.

[structures]

Préparation des acides carboxyliques

3.37 Complétez les réactions ci-dessous, en trouvant les substances A à G.

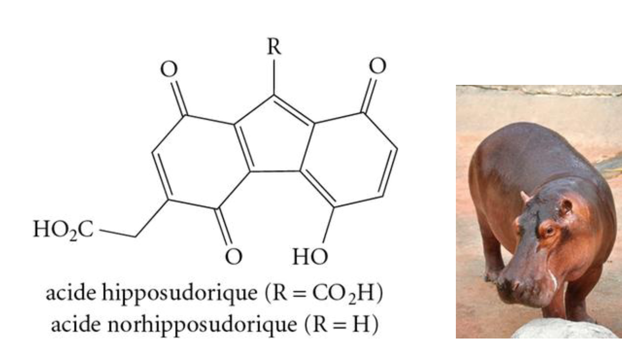
a) A → 1) O_3 ; 2) B, C → [acide butanoïque] + [acide acétique]

b) [tétraline] → $KMnO_4$, H_3O^+, H_2O, Δ → D

c) [organomagnésien, OCH_3, MgCl] + CO_2 → E, suivi de H_3O^+, H_2O → F

d) [HO, HO, OH, =O] → CrO_3, H_2SO_4, acétone → G

3.38 Les hippopotames vivent dans des régions très chaudes et, par conséquent, ils génèrent des quantités impressionnantes de sueur. Or, cette sueur a la propriété assez étonnante de colorer en rouille la peau de l'hippopotame. En 2004, des chercheurs japonais ont réussi à isoler les deux substances produisant cette couleur et ils les ont baptisées « acide hipposudorique » et « acide norhipposudorique ».



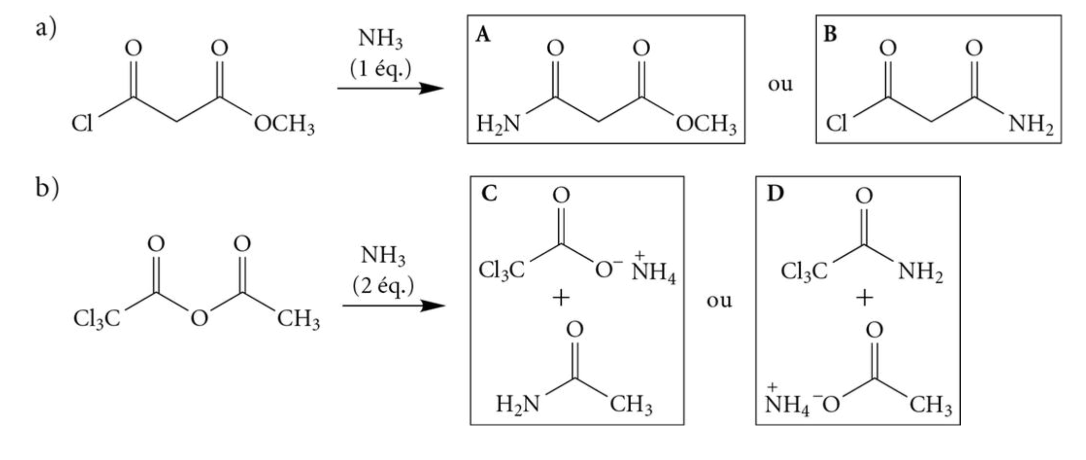
acide hipposudorique ($R = CO_2H$)
acide norhipposudorique ($R = H$)

a) À partir de quel diol primaire l'acide hipposudorique pourrait-il être formé par oxydation ?
b) En disposant d'une molécule dans laquelle R = Br, serait-il possible de créer l'acide hipposudorique en fabriquant l'organomagnésien et en le faisant réagir avec du dioxyde de carbone ? Expliquez votre réponse.

Réactivité des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.39 Classez les esters suivants par ordre croissant de réactivité dans une réaction de saponification : CH_3COOCH_3, $ClCH_2COOCH_3$, $CH_3COOCH(CH_3)_2$. Justifiez votre réponse.

3.40 Pour les réactions suivantes, indiquez la lettre correspondant aux produits obtenus et expliquez votre choix.



Synthèse des dérivés des acides carboxyliques

3.41 Complétez les réactions ci-dessous en trouvant les substances A à N.

a) **A** + **B** → + HCl

b) + OH $\xrightarrow[\Delta]{H_2SO_4}$ **C** + CH_3OH

c) + OH $\xrightarrow{\textbf{D}}$ **E** + $CH_3COO^- \overset{+}{N}HEt_3$

d) **F** + 2 **G** → N H + $\overset{+}{N}H_3\overset{-}{Cl}$

e) **H** + **I** → Cl + SO_2 + HCl

f) OH + Cl $\xrightarrow{\text{pyridine}}$ **J** + **K**

g) NH_2 $\xrightarrow{P_2O_5,\ \Delta}$ **L** + H_2O

h) H_2N $\xrightarrow{Et_3N}$ **M** + **N**

3.42 Proposez un mécanisme pour les réactions b) et d) du problème précédent.

Hydrolyses des dérivés d'acides carboxyliques

3.43 Complétez les réactions d'hydrolyse ci-après en trouvant les substances A à I.

a) $\xrightarrow{\textbf{A},\ H_2O}$ O^- + **B**

b) N H O $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\ H_2O}$ **C**

c) **D** $\xrightarrow{H_2O}$ OH + H_3O^+ + Cl^-

d) **E** (anhydride) $\xrightarrow{OH^-,\ H_2O}$ ^-OOC COO^-

e) NC COOMe CONHMe $\xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\ H_2O}$ **F** + **G** + **H** + **I**

3.44 Proposez un mécanisme pour les réactions b) et c) du problème précédent.

Réactions des dérivés d'acides carboxyliques avec les organomagnésiens

3.45 Complétez les réactions d'addition ci-dessous avec un réactif de Grignard en trouvant les substances A à F.

a) O, O— + MgBr (2 éq.) —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ **A** + **B**

b) **C** + **D** (2 éq.) —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ OH, Ph, Ph + OH

c) CH_3CH_2MgBr (2 éq.) + O, O —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ **E**

d) **F** + O, MgBr (1 éq.) —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ O, O

3.46 Proposez un mécanisme pour la réaction b) du problème précédent.

Réduction des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.47 Complétez les réactions de réduction ci-dessous en trouvant les substances A à C.

a) O, COOH + $LiAlH_4$ —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ **A**

b) O, COOH + $NaBH_4$ —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ **B**

c) NC, H N, O + $LiAlH_4$ —Éther anhydre / suivi de H_3O^+, H_2O→ **C**

3.48 La réduction d'un acide carboxylique inconnu A par le $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre crée, après hydrolyse acide, un alcool B qui se déshydrate dans l'acide sulfurique bouillant pour donner un produit C. Ce dernier, lorsque soumis à une ozonolyse oxydante, produit du dioxyde de carbone et de la pentan-2-one. Quelle est la nature des composés A, B et C ?

Réactions en position α du groupe carbonyle des acides carboxyliques et de leurs dérivés

3.49 Complétez les réactions suivantes, en trouvant les substances A à H.

a) Ph—CO_2Me + Ph—CH_2—CO_2Me —MeO^-Na^+, MeOH / suivi de H_3O^+, H_2O→ **A** + MeOH

b) EtO, O, OEt, O —1) EtONa, EtOH / 2) Iodoéthane→ **B** + EtOH + NaI

c) EtO_2C, CO_2Et —1) EtONa, EtOH / 2) **C** / 3) H_3O^+, H_2O, D→ COOH + EtOH + **D** + NaBr

d) **E** $\xrightarrow[\text{2) 2-bromoheptane; 3) } H_3O^+, H_2O, \Delta]{\text{1) PrONa, PrOH}}$ 4-méthylnonan-2-one + **F** + CO_2 + NaBr

e)

G $\xrightarrow[\text{suivi de } H_2O]{Br_2, PBr_3}$ **H** $\xrightarrow[\text{suivi de } H_3O^+, H_2O]{NH_3}$ (cyclopentane portant COOH et $\overset{+}{N}H_3$)

3.50 Proposez un mécanisme pour la réaction b) du problème précédent.

3.51 En utilisant le malonate de diéthyle ou le 3-oxo-butanoate d'éthyle ainsi que l'éthanol, l'éthanolate de sodium et les dérivés halogénés primaires de votre choix, proposez une synthèse pour les composés suivants.

a) O b) COOH c) O O OEt d) COOH

Exercices d'intégration

3.52 En quoi se transforme l'acide malonique lorsqu'il est soumis aux conditions suivantes ? Les quantités de réactifs sont ajustées pour que les deux groupements acides carboxyliques réagissent.

a) NaOH en excès
b) $SOCl_2$
c) chlorure de propanoyle en présence de pyridine
d) méthanol en présence de H_2SO_4, à chaud
e) butylamine, à chaud
f) chauffage
g) aluminohydrure de lithium, dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide

3.53 Le sel de calcium de l'**atorvastatine**, mis en marché par la compagnie pharmaceutique Pfizer et connu sous le nom de **Lipitor**, aide à réduire le taux de cholestérol dans le sang en inhibant l'action d'une enzyme, la HMG-CoA réductase, impliquée dans la biosynthèse de celui-ci. L'atorvastatine est un acide carboxylique dont la structure est représentée ci-contre.

a) Quelle est la configuration absolue de chaque carbone asymétrique de la molécule ?
b) Quels produits organiques seraient obtenus si l'atorvastatine était traitée avec un excès de $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide ?

F O Ph—NH N COOH OH OH

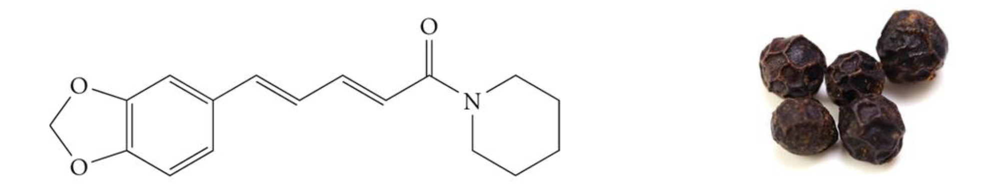
atorvastatine

3.54 L'**oléocanthal**, une substance présente dans l'huile d'olive extravierge, semble avoir les mêmes effets anti-inflammatoires que l'ibuprofène. Sa structure est dessinée ci-dessous.

HO O O O O

a) Quelle est la configuration de la liaison double ?
b) Quel alcool doit être combiné à quel chlorure d'acyle pour obtenir de l'oléocanthal ?
c) Quelles bandes d'absorption seront vues dans le spectre infrarouge de l'oléocanthal ?

3.55 La pipérine est un alcaloïde présent dans le poivre noir. Elle augmente de façon spectaculaire l'assimilation par l'organisme de la curcumine, une substance anticancéreuse présente dans le curcuma (épice indienne). La structure de la pipérine est représentée ci-dessous.

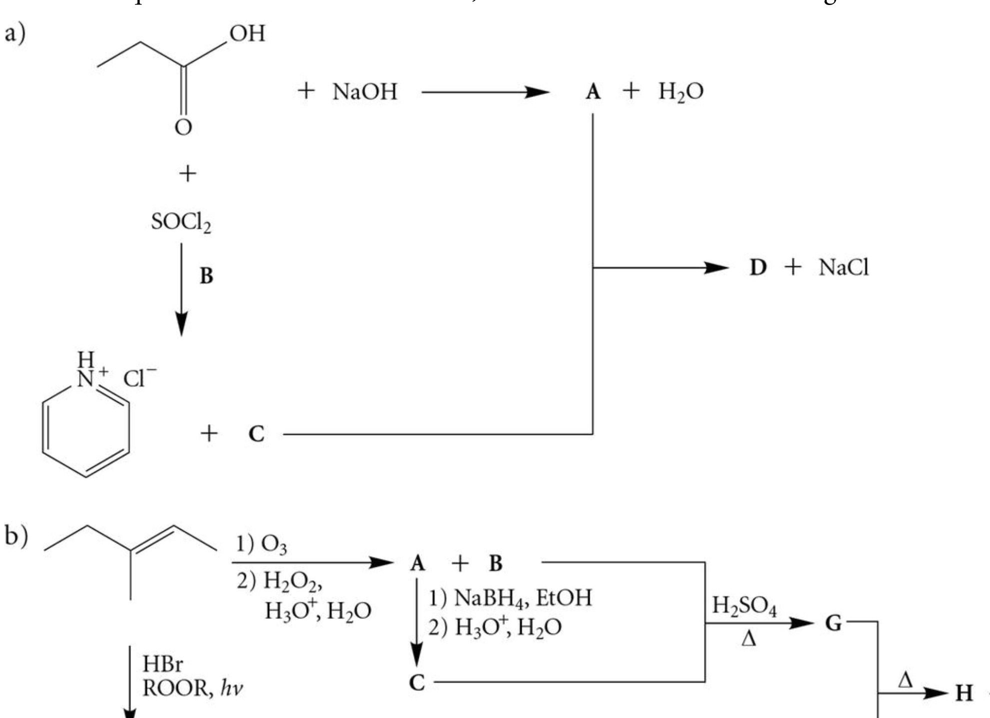


a) Quel groupement fonctionnel est rattaché à la partie gauche du noyau benzénique ?
b) Quels produits seront créés par l'hydrolyse basique à chaud de la pipérine ?

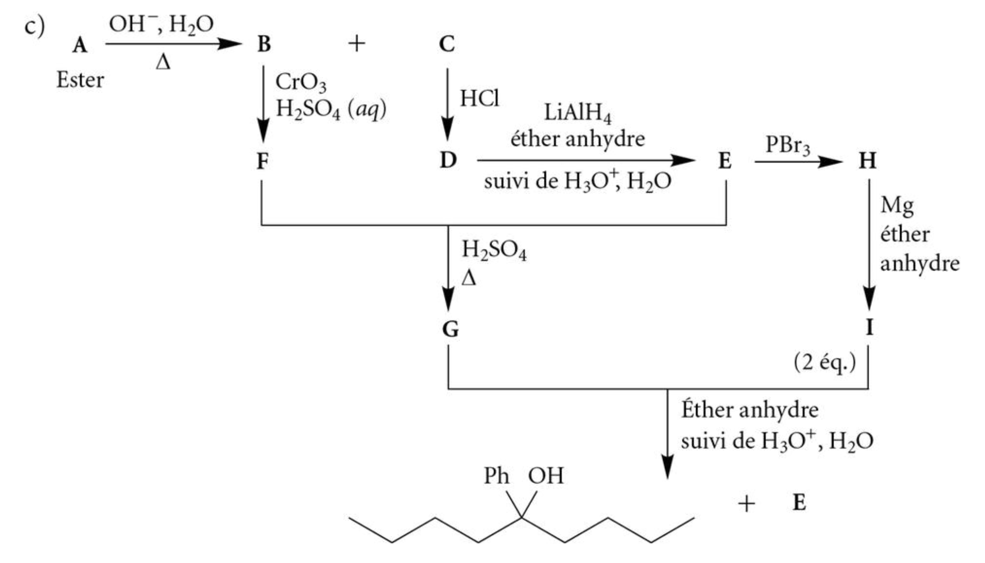
3.56 Donnez les produits obtenus à la suite du chauffage de chacun des composés suivants.

a) COOH, COOH b) O, COOH c) COOH, NH_2

3.57 Dans les séquences de réactions suivantes, déterminez les substances désignées.



c)



3.58 Effectuez les transformations suivantes en utilisant seulement le ou les composés de départ comme composés organiques.
a) cyclobutanone en anhydride succinique
b) bromoéthane en 3-éthylpentan-3-ol
c) *m*-bromotoluène et acide acétique en DEET (insecticide)

O
N
DEET

3.59 Proposez deux voies de synthèse pour l'acide butanoïque en utilisant seulement le 1-bromopropane comme composé organique.

3.60 Dans les séquences de réactions suivantes, déterminez les substances désignées.

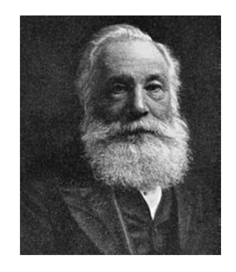
O
1) EtONa, EtOH
2) H_3O^+, H_2O, Δ
A
1) $NaBH_4$, MeOH
2) H_3O^+, H_2O
B
$LiAlH_4$, éther anhydre
suivi de H_3O^+, H_2O
H_2SO_4, Δ
1) O_3
2) H_2O_2, H_3O^+
E
CrO_3
H_2SO_4
D
C
J + $Et_3NH^+Cl^-$
$SOCl_2$, pyridine
Et_3N
F
HNO_3,
H_2SO_4
1) $NaBH_4$, MeOH
2) H_3O^+, H_2O
G
$AlCl_3$
H
I

3.61 Effectuez les transformations en utilisant seulement les composés organiques de départ suivants.

a) OH O et Br en OH

b) O O Cl Cl et O H en O O

3.62 Au XIX[e] siècle, le chimiste anglais **William Henry Perkin** (1838-1907) se rendit célèbre à 18 ans lorsqu'il synthétisa, un peu par hasard, le premier colorant synthétique, la mauvéine. Perspicace et avisé, il fit aussitôt breveter sa découverte, ce qui le mit à l'abri de tout problème financier jusqu'à la fin de ses jours ! Ce nouveau colorant fut si populaire que l'Angleterre connut, pendant de longues années, un « Âge mauve » !



Dans les années 1860, Perkin synthétisa une série d'acides carboxyliques α,β-insaturés à partir d'aldéhydes aromatiques et d'esters. Il synthétisa ainsi de l'acide cinnamique en traitant le benzaldéhyde avec un mélange d'éthanolate de sodium et d'éthanoate d'éthyle, puis en hydrolysant le tout en milieu basique et en faisant précipiter l'acide par acidification du milieu.

a) Quelle est la structure de l'acide cinnamique ?
b) Perkin essaya le même procédé avec le 2-hydroxybenzaldéhyde (salicylaldéhyde) et un mélange d'éthanoate de sodium et d'anhydride éthanoïque, mais le résultat fut, cette fois, la création de la coumarine, un composé ayant une odeur de foin fraîchement coupé, utilisé souvent en parfumerie de nos jours et comportant une lactone α,β-insaturée. Quelle est la structure de la coumarine ?

3.63 Déterminez les réactifs nécessaires pour les étapes de la synthèse suivante.

A HO O O OH **B** H_3CO O O OCH_3 **C**

O O OCH_3 **D** O O OCH_3 **E** O O O OCH_3 **F** O O OH

G

O O Cl **H** O O CN **I** O O NH_2

J

O NH_2 **K** N **L** HN

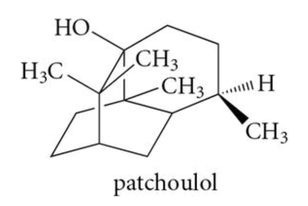
4 Lipides

Élément de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines, glucides.

cheneliere.ca/chimieorganique www
› Mots clés

Le patchouli est une plante originaire des forêts tropicales d'Asie. L'extraction des feuilles (distillation à la vapeur) produit une huile essentielle riche en patchoulol (ou alcool de patchouli), un des sesquiterpènes responsables de son odeur très distincte. Le patchouli est très utilisé en parfumerie, et ce, depuis plusieurs siècles.



patchoulol

Les lipides constituent la matière grasse du monde végétal et animal, et ils englobent des molécules aux structures et aux fonctions biologiques très variées. Les lipides sont bien entendu associés aux substances grasses présentes dans notre alimentation (acides gras, huiles végétales, gras animal), mais ils incluent aussi plusieurs autres catégories, notamment les terpénoïdes, les stéroïdes et les eicosanoïdes. Bienvenue dans le merveilleux monde des lipides !

HO H H H

cholestérol
(stéroïde)

4.1 Classification des lipides

Contrairement aux glucides, aux protides et aux acides nucléiques, les **lipides** (du grec *lipos* signifiant « graisse ») n'ont pas d'éléments structurels communs. Ils sont plutôt catégorisés selon leurs propriétés physicochimiques communes et non par une structure moléculaire qui les caractérise. Les lipides sont des matières (solides ou liquides) hydrophobes, c'est-à-dire insolubles dans l'eau, et donc beaucoup plus solubles dans les solvants organiques.

Les lipides sont regroupés en deux grandes catégories : saponifiables ou non saponifiables. Les **lipides saponifiables**, dont l'hydrolyse basique (saponification) crée des sels d'acides carboxyliques à longue chaîne (sels d'acides gras), contiennent une ou plusieurs fonctions esters. Cette catégorie renferme les **triglycérides** (esters d'acides gras du glycérol, ou propane-1,2,3-triol), les **cires** (monoesters d'acides gras), les **glycérophospholipides** et les **sphingolipides** (lipides complexes contenant de l'azote et du phosphore).

cheneliere.ca/chimieorganique www
› Cires

Les **lipides non saponifiables** ne contiennent pas de fonction ester. Cette catégorie renferme les **terpènes** (association de deux ou de plusieurs unités à cinq atomes de carbone), les **stéroïdes** (système de quatre cycles condensés) et les **eicosanoïdes** (dérivés de l'acide arachidonique).

4.2 Structures des lipides saponifiables

Les lipides saponifiables sont des lipides dont l'hydrolyse en milieu basique (NaOH, KOH) fournit un alcool et un sel d'acide gras (savon). Les lipides saponifiables comprennent plusieurs catégories : les triglycérides, les cires, les glycérophospholipides et les sphingolipides.

4.2.1 Triglycérides

Les triglycérides sont présents dans les **graisses animales** (beurre, saindoux, gras des viandes) et dans les **huiles végétales** (huile d'olive, de maïs, de soya, de canola, d'arachide, etc.). Il s'agit souvent d'un mélange complexe de **triesters du glycérol**. Les huiles sont liquides à la température ambiante, tandis que les graisses sont solides.

Les triglycérides ont comme squelette de base le glycérol (ou propane-1,2,3-triol), et chacun des groupes OH du glycérol est lié à un acide carboxylique (formant un ester) possédant une chaîne plus ou moins longue d'atomes de carbone. Les triglycérides peuvent être hydrolysés en leurs composants de base, soit le glycérol et trois molécules (ou équivalents molaires) d'**acides gras** (*voir la figure 4.1*).

Figure 4.1
Composants de base des triglycérides (triacylglycérols)

$$\begin{array}{l} H_2C-O-C(=O)-R \\ \;|\\ HC-O-C(=O)-R' \\ \;|\\ H_2C-O-C(=O)-R'' \end{array} \xrightarrow{\text{Hydrolyse}} \begin{array}{l} H_2C-OH \\ \;|\\ HC-OH \\ \;|\\ H_2C-OH \end{array} + \begin{array}{l} HO-C(=O)-R \\ HO-C(=O)-R' \\ HO-C(=O)-R'' \end{array}$$

Triglycéride (graisse ou huile) — propane-1,2,3-triol (glycérol) — Trois équivalents d'acides gras

Une majorité d'acides gras naturels possèdent des chaînes non ramifiées de longueurs variables (comprises entre 4 et 28 atomes de carbone) et ont un nombre pair de carbones. Les chaînes peuvent être complètement saturées ou contenir une liaison double (**acide gras insaturé**) ou plusieurs liaisons doubles (**acide gras polyinsaturé**). Les liaisons doubles ne sont jamais conjuguées entre elles et sont généralement de configuration *cis* ou *Z*, la configuration *trans* ou *E* n'étant présente que très rarement dans la nature. Le tableau 4.1 présente la liste des acides gras naturels les plus courants obtenus à la suite de l'hydrolyse de triglycérides.

Tableau 4.1 Liste des acides gras naturels courants

Nom	Formule	Masse molaire (g/mol)	Code	Point de fusion (°C)
Acides gras saturés (nom systématique et nom trivial)				
acide butanoïque (acide butyrique, du beurre)	$CH_3(CH_2)_2COOH$	88	(4:0)	−6
acide hexanoïque (acide caproïque, de la chèvre)	$CH_3(CH_2)_4COOH$	116	(6:0)	−4
acide octanoïque (acide caprylique, de la chèvre)	$CH_3(CH_2)_6COOH$	144	(8:0)	15
acide décanoïque (acide caprique, de la chèvre)	$CH_3(CH_2)_8COOH$	172	(10:0)	27
acide dodécanoïque (acide laurique, du laurier)	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$	200	(12:0)	44
acide tétradécanoïque (acide myristique, de la noix de muscade)	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$	228	(14:0)	54
acide hexadécanoïque (acide palmitique, du latin *palma*, « palme »)	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$	256	(16:0)	63
acide octadécanoïque (acide stéarique, du grec *stear*, « graisse »)	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$	284	(18:0)	70
acide eicosanoïque (acide arachidique, extrait d'arachide)	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$	312	(20:0)	75
Acides gras mono-insaturés (nom systématique et nom trivial)				
acide (9*Z*)-hexadéc-9-énoïque (acide palmitoléïque)	$CH_3(CH_2)_5CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	254	(16:1 $n-7$)	−0,1
acide (9*Z*)-octadéc-9-énoïque (acide oléique, du latin *oleum*, « huile »)	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOH$	282	(18:1 $n-9$)	13
acide (13*Z*)-docosa-13-énoïque (acide érucique)	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_{11}COOH$	338	(22:1 $n-9$)	33
acide (15*Z*)-tétracosa-15-énoïque (acide nervonique)	$CH_3(CH_2)_7CH{=}CH(CH_2)_{13}COOH$	366	(24:1 $n-9$)	42,5

Tableau 4.1 (*suite*)

Nom	Formule	Masse molaire (g/mol)	Code	Point de fusion (°C)
Acides gras polyinsaturés (nom systématique et nom trivial)				
acide (9*Z*,12*Z*)-octadéca-9,12-diénoïque[a] (acide linoléique, du grec *linon*, « lin »)	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_2(CH_2)_6COOH$	280	(18 : 2 *n* − 6)	−5
acide (9*Z*,12*Z*,15*Z*)-octadéca-9,12, 15-triénoïque[a] (acide α-linolénique (ALA), du grec *linon*, « lin »)	$CH_3CH_2(CH{=}CHCH_2)_3(CH_2)_6COOH$	278	(18 : 3 *n* − 3)	−11
acide (6*Z*,9*Z*,12*Z*)-octadéca-6,9,12-triénoïque (acide γ-linolénique (GLA), du grec *linon*, « lin »)	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_3(CH_2)_3COOH$	278	(18 : 3 *n* − 6)	−10
acide (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*)-eicosa-5,8,11, 14-tétraénoïque[a] (acide arachidonique, extrait de l'huile d'arachide)	$CH_3(CH_2)_4(CH{=}CHCH_2)_4(CH_2)_2COOH$	304	(20 : 4 *n* − 6)	−49
acide (5*Z*,8*Z*,11*Z*,14*Z*,17*Z*)-eicosa-5,8,11,14,17-pentaénoïque[a] (acide eicosapentaénoïque, ou EPA)	$CH_3CH_2(CH{=}CHCH_2)_5(CH_2)_2COOH$	302	(20 : 5 *n* − 3)	−53
acide (4*Z*,7*Z*,10*Z*,13*Z*,16*Z*,19*Z*)-docosa-4,7,10,13,16,19-hexaénoïque[a] (acide docosahexaénoïque, ou DHA)	$CH_3CH_2(CH{=}CHCH_2)_6CH_2COOH$	328	(22 : 6 *n* − 3)	−44

a. Acides gras essentiels.



L'acide oléique est le principal constituant de l'huile d'olive.

Les acides gras à chaînes très courtes ont une odeur repoussante. Cette odeur s'estompe au fur et à mesure que la chaîne s'allonge et que l'acide gras est sous forme solide (approximativement 10 carbones). À titre d'exemple, l'acide butyrique a une odeur de beurre ranci, et l'acide 3-méthylbutyrique (isovalérique) est présent dans le fromage parmesan, le vomi et l'odeur fétide de pieds.

Les acides gras sont nommés couramment en utilisant leurs noms triviaux. Il suffit de regarder les emballages des produits d'usage courant ou les ingrédients des aliments qui en contiennent pour le constater (p. ex. : les acides laurique, palmitique, linoléique). Pour la nomenclature officielle (noms systématiques), le système de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) est utilisé. Le nom de la chaîne est d'abord déterminé en fonction de son nombre de carbones et prend le nom de l'alcane correspondant (p. ex. : tétradécane (C_{14}), octadécane (C_{18}), eicosane (C_{20}), docosane (C_{22}), etc.). La chaîne est ensuite numérotée à partir de la fonction acide carboxylique (fonction prioritaire), et la position des liaisons doubles est ensuite déterminée à la suite de cette numérotation. La configuration des liaisons doubles est indiquée dans le nom en utilisant le préfixe *Z* (ou configuration *cis*) ou *E* (ou configuration *trans*). À titre d'exemple, l'acide oléique contient 18 carbones et possède une liaison double en position 9 par rapport à l'acide carboxylique. Cet acide gras se nomme donc ainsi : acide (9*Z*)-octadéc-9-énoïque.

Un code est aussi employé (*voir le tableau 4.1*) pour indiquer le nombre de carbones de la chaîne, le nombre de liaisons doubles présentes ainsi que leurs positions. La position de la première liaison double est déterminée en comptant le nombre de carbones depuis l'extrémité de la chaîne (soit le groupe méthyle). Ainsi, le code (18:2 *n* − 6) pour l'acide linoléique signifie que cet acide gras contient 18 atomes de carbone et deux liaisons doubles, et que la liaison double la plus éloignée est



L'huile de palme (contenant de l'acide palmitique) est l'huile végétale la plus consommée au monde.

à 6 carbones de l'extrémité de la molécule, ce qui signifie qu'elle est à la position 18 − 6 = 12 par rapport à la numérotation normale. Étant donné que les liaisons doubles ne sont généralement pas conjuguées, la deuxième liaison double est séparée de la première par un groupement —CH_2 et se situera donc sur le carbone 9.

Exemple 4.1

Représentez la structure de l'acide arachidonique en dessinant la géométrie de chaque liaison double.

Solution

Le code est 20 : 4 *n*−6, donc les liaisons doubles se trouvent aux positions C14, C11, C8 et C5. Toutes les liaisons doubles sont de configuration *Z* (*cis*).

ou

acide arachidonique

L'indication des positions des liaisons doubles par rapport au bout de la chaîne permet également de classer les acides gras insaturés selon le **système** dit **oméga** (ω). Ainsi, un acide gras mono ou polyinsaturé dont la première liaison double se situe sur le troisième carbone à partir du bout de sa chaîne (le CH_3) est un oméga-3 (ω-3). Il en va de même pour les acides gras ω-6 et ω-9, dont la première liaison double par rapport au bout de la chaîne commence respectivement à la position 6 et 9. Tous les acides gras ω-3 et ω-6 sont dits « essentiels » ou « indispensables » (ils sont indiqués par la lettre « a » en exposant dans le tableau 4.1), car l'organisme ne peut les fabriquer. Il faut donc s'assurer de les consommer dans notre alimentation quotidienne. Ils sont présents dans les huiles végétales en général, les viandes, les poissons gras (salmonidés, hareng, sardine, morue), les abats et les algues. Les acides EPA et DHA (*voir le tableau 4.1*) peuvent être synthétisés par l'organisme humain à partir de l'ALA, mais en faible quantité seulement.

Exemple 4.2

Dessinez la structure de l'acide érucique, un acide gras (22 : 1) de type oméga-9.

Solution

acide érucique

Exercice 4.1 À l'aide du tableau 4.1 (*voir p. 171*), trouvez et dessinez :

a) un acide gras tri-insaturé oméga-3 ;

b) un acide gras di-insaturé oméga-6 ;

c) un acide gras mono-insaturé oméga-9.

Les **triglycérides** peuvent être **simples** (les groupements R, R′ et R″ sont identiques, *voir la structure générale dans la figure 4.1, p. 170*) ou **mixtes** (avec au moins un groupe différent). Les triglycérides simples sont nommés comme des esters du glycérol (*voir la section 3.2.4, p. 111*) en utilisant le nom systématique de l'acide gras (p. ex.: hexadécanoate de glycéryle). Il est également possible d'utiliser un nom trivial pour ce type de **glycéride**. Ce nom commence par le préfixe « tri- », suivi du nom usuel de l'acide gras composant ce triglycéride, puis se termine par le suffixe « -ine ». Des exemples sont décrits dans la figure 4.2.

Figure 4.2
Exemples de triglycérides simples

tripalmitate de glycéryle
(tripalmitine)

trioléate de glycéryle
(trioléine)

Pour les triglycérides mixtes dans lesquels tous les esters sont différents, le carbone C2 devient un centre asymétrique, et la numérotation de la chaîne de carbones (C1 *vs* C3) devient ambiguë. Le nom du triglycéride doit donc être déterminé à partir d'un système de numérotation stéréospécifique (sn). Pour cela, le triglycéride doit d'abord être représenté en projection de Fisher de façon à projeter le groupement OH en C2 vers la gauche (comme dérivant du L-glycéraldéhyde) (*voir la figure 4.3*). La chaîne de carbones est numérotée de haut en bas. Le triglycéride peut alors être nommé en déclinant les groupes acyles (selon leurs positions respectives) et en terminant le nom par « sn-glycérol ». Un exemple est décrit dans la figure 4.4.

Figure 4.3
Numérotation stéréospécifique des triglycérides mixtes

L-glycéraldéhyde

Figure 4.4
Nomenclature pour un triglycéride mixte

1-palmityl-2-stéaryl-3-oléyl-sn-glycérol

Exemple 4.3

Dessinez le trimyristine et le 1,3-dilinoléyl-2-stéaryl-sn-glycérol.

Solution

$$\begin{array}{l} H_2C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{12}-CH_3 \\ \;| \\ HC-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{12}-CH_3 \\ \;| \\ H_2C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_{12}-CH_3 \end{array}$$

trimyristate de glycéryle
(trimyristine)
Triglycéride simple

$$\begin{array}{r} H_2C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_4-CH_3 \\ H_3C-(CH_2)_{16}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-CH \qquad\qquad\qquad\qquad\qquad\qquad \\ H_2C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_4-CH_3 \end{array}$$

1,3-dilinoléyl-2-stéaryl-sn-glycérol

Triglycéride mixte

Exercice 4.2 Dessinez les structures suivantes.

a) tricaproate de glycéryle b) 1-butyryl-2-caprylyl-3-stéaryl-sn-glycérol

L'analyse et la quantification des triglycérides contenus dans les graisses et les huiles sont des tâches difficiles, principalement en raison du fait que les triglycérides sont souvent des mélanges complexes, qu'ils sont peu volatils et qu'ils se décomposent bien avant d'atteindre leurs points d'ébullition. Les huiles et les graisses sont donc beaucoup plus facilement analysées en fonction des différents acides gras qu'elles contiennent. Pour ce faire, une réaction de **transestérification** avec du méthanol est effectuée sur le mélange de triglycérides pour produire les esters méthyliques des acides gras correspondants (*voir la figure 4.5*). Les esters d'acides gras sont beaucoup plus volatils et peuvent être séparés et quantifiés par une technique de séparation comme la chromatographie en phase gazeuse.

Le tableau 4.2 (*voir page suivante*) montre la composition en acides gras de plusieurs huiles et graisses usuelles.

Figure 4.5 Réaction de transestérification des triglycérides avec le méthanol

$$\begin{array}{l} H_2C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R \\ \;| \\ HC-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R' \\ \;| \\ H_2C-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R'' \end{array} \xrightarrow[H^+,\ \Delta]{CH_3OH\ (\text{excès})} \begin{array}{c} RCOOCH_3 \\ + \\ R'\,COOCH_3 \\ + \\ R''\,COOCH_3 \end{array} + \begin{array}{l} H_2C-OH \\ \;| \\ HC-OH \\ \;| \\ H_2C-OH \end{array}$$

Triglycéride glycérol

Tableau 4.2 Composition approximative (en pourcentage) en acides gras de graisses et d'huiles courantes

Source	Acides gras saturés					Acides gras insaturés		
	C_4 à C_{10}	C_{12} Laurique	C_{14} Myristique	C_{16} Palmitique	C_{18} Stéarique	C_{18} Oléique	C_{18} Linoléique	C_{18} Linolénique
Graisses								
Beurre	8,9	2,6	7,4	21,7	10,0	20,0	2,7	
Gras humain		1	3	25	8	46	10	
Lard (porc)			1	28	14	46	5	
Suif (bœuf)		0,2	3	28	24	40	2	
Beurre de cacao	←	4	→	26	34	34	2	
Huiles								
Amande				4		35	11	
Arachide				7-16	1-6	35-72	13-43	
Coco	12-19	44-51	13-18	8-10	1-3	5-7	< 2,5	
Canola				6	2	58	22	9
Lin	←	←	6-18	→	→	10-21	12-24	45-70
Maïs				11	2	27	53	1
Olive				12	2	72	8	< 1
Palme			1	44	4	38	10	< 1
Sésame				7-12	3-6	35-50	35-50	< 1
Soya	←	15	→	11	4	23	50	7
Tournesol				6	5	20	67	

Les valeurs du tableau 4.2 montrent que les huiles sont généralement plus riches en acides gras insaturés, alors que les graisses contiennent plus de gras saturés. Les huiles sont généralement de provenance végétale, alors que les graisses sont surtout de provenance animale. Certaines huiles sont très riches en un certain acide gras, ce qui se reflète dans leur nom. Par exemple, l'huile d'olive contient beaucoup d'acide oléique, l'huile de lin beaucoup d'acides linoléique et linolénique, etc. Les huiles de poisson gras n'ont pas été mentionnées dans le tableau 4.2, mais elles sont particulièrement riches en acides gras mono-insaturés (approximativement de 77 % pour les sardines et de 84 % pour l'huile de foie de morue) en plus de contenir des acides gras polyinsaturés oméga-3 en C_{20} et C_{22} comme l'EPA et le DHA (*voir le tableau 4.1, p. 171*). Les algues sont aussi particulièrement riches en DHA.

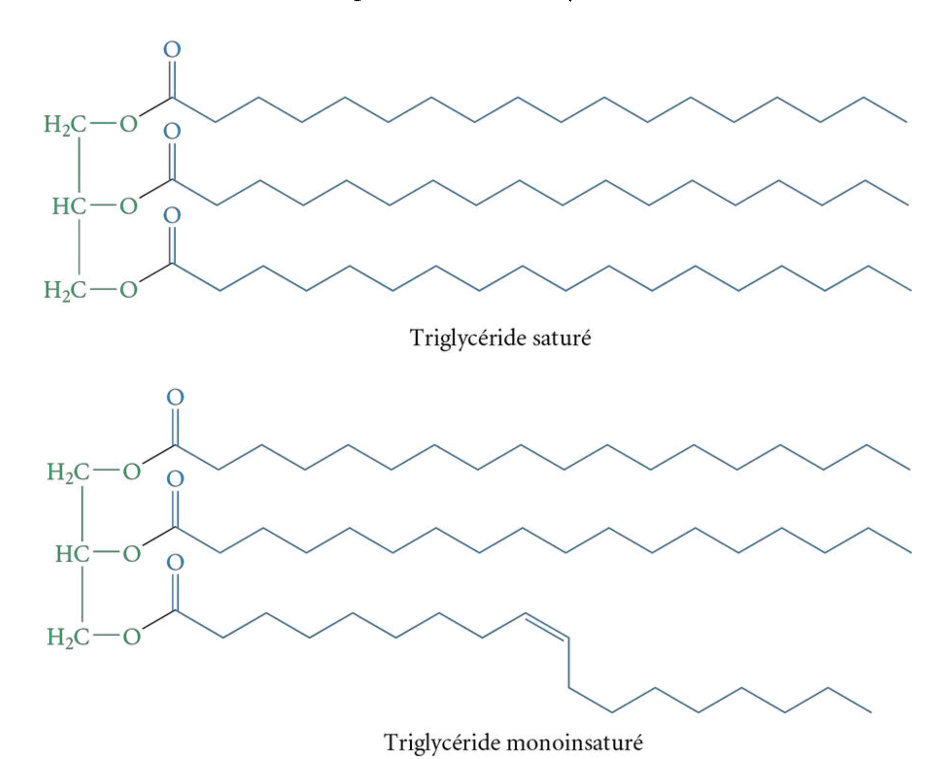


Les huiles de poisson sont riches en acides gras polyinsaturés oméga-3.

Le fait qu'une huile ou une graisse (mélange de triglycérides) soit liquide ou solide à la température ambiante est directement lié à la longueur des chaînes qui la composent ainsi qu'au nombre d'insaturations qu'elle contient. Les longues chaînes saturées préfèrent adopter une configuration complètement déployée de sorte que leur empilement crée un

maximum d'interactions intermoléculaires de type Van der Waals. Ces interactions ont pour conséquence de faire augmenter leurs points de fusion. Par contre, la présence d'une liaison double de configuration *cis* dans une chaîne introduit une courbure rigide (*voir la figure 4.6*), ce qui entrave l'empilement des chaînes et diminue donc les interactions intermoléculaires de type Van der Waals. En conséquence, les points de fusion des triglycérides insaturés en seront diminués, et à plus forte raison s'il y a des insaturations dans les chaînes.

Figure 4.6
Comparaison des structures d'un triglycéride saturé et d'un triglycéride insaturé



cheneliere.ca/chimieorganique WWW
› Cires

Le tristéarate de glycéryle possède trois chaînes saturées de 18 carbones et a un point de fusion de 71 °C. En comparaison, le trioléate de glycéryle possède aussi trois chaînes de 18 carbones, mais chaque chaîne possède une insaturation, ce qui fait diminuer son point de fusion à −25 °C.

4.2.2 Glycérophospholipides et sphingolipides

Les **glycérophospholipides** ont des structures très semblables aux triglycérides. Ils ont aussi comme squelette de base une molécule de glycérol dont seulement les deux premiers alcools (C1 et C2) sont estérifiés avec des acides gras à longues chaînes. Le troisième alcool est attaché à un groupe phosphate, lequel est estérifié avec un alcool comme la choline (phosphatidylcholines), l'éthanolamine (phosphatidyléthanolamines) ou la sérine (phosphatidylsérines). Les phosphatidylcholines sont aussi appelées « lécithines », alors que les phosphatidyléthanolamines sont appelées « céphalines » (*voir la figure 4.7, page suivante*).

Figure 4.7 Structures des glycérophospholipides

$$\begin{array}{l} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-\overset{1}{C}H_2 \\ R'-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-\overset{2}{C}H \\ \qquad\qquad \overset{3}{H_2C}-O-\underset{\underset{O^-}{|}}{\overset{\overset{O}{\|}}{P}}-O-R'' \end{array}$$

Configuration L

R et R′ = longues chaînes carbonées

$R'' = CH_2-CH_2-\overset{+}{N}(CH_3)_3$: phosphatidylcholines (lécithines)

$R'' = CH_2-CH_2-\overset{+}{N}H_3$: phosphatidyléthanolamines (céphalines)

$R'' = CH_2-\underset{\underset{COOH}{|}}{CH}-\overset{+}{N}H_3$: phosphatidylsérines

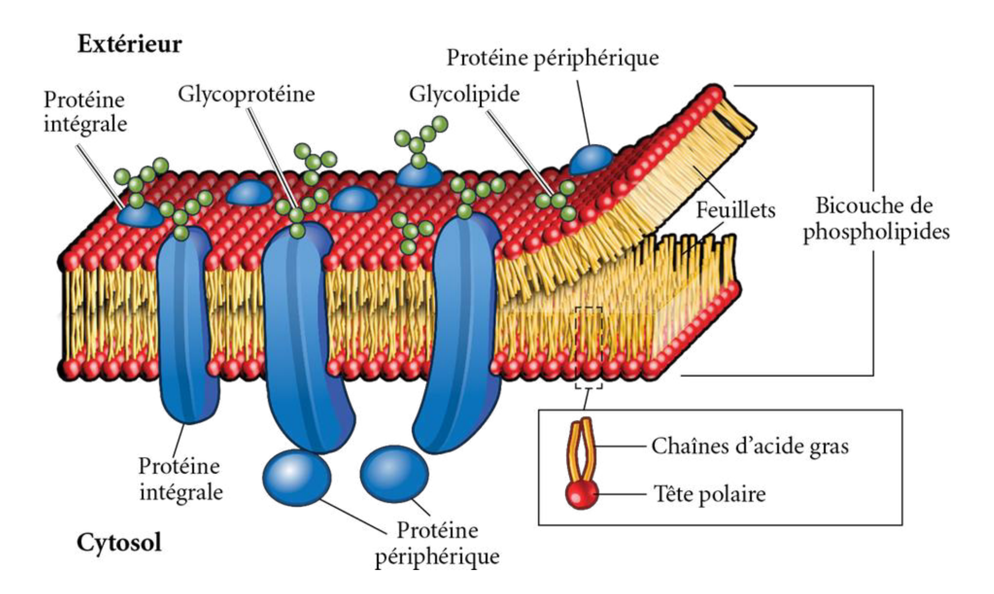
Partie polaire

Partie non polaire

Il existe de nombreux glycérophospholipides pour chacune des catégories mentionnées ci-dessus ; ils se différencient par les chaînes d'acides gras qui les composent. La chaîne en position C1 est habituellement saturée, alors que celle en position C2 est souvent insaturée. Le carbone C2 est toujours chiral et il est de configuration naturelle *R* (ou L en projection de Fischer, *voir la figure 4.3, p. 174*).

Les glycérophospholipides sont des composés très importants, puisqu'ils sont les principaux constituants des membranes cellulaires (végétales et animales). Possédant deux longues « queues » hydrophobes et une « tête » hydrophile (souvent chargée), ces molécules s'organisent spontanément en **bicouche lipidique** pour former une membrane (*voir la figure 4.8*). Les queues hydrophobes sont donc orientées vers le centre de cette membrane, alors que les têtes polaires se situent sur les surfaces (intérieure et extérieure), en contact avec le milieu aqueux. Cette bicouche lipidique donne aussi à la membrane sa capacité d'être flexible et mobile (fluide), et de permettre des mouvements spontanés.

Figure 4.8
Représentation schématique d'une bicouche lipidique



Les **sphingolipides** sont des composants très importants dans les membranes cellulaires des tissus nerveux et ils ont comme structure de base la sphingosine (*voir la figure 4.9*). L'amidification de la fonction $-NH_2$ par un acide gras (de 16 à 24 carbones, saturé ou mono-insaturé) conduit aux céramides (R = H), qui sont les précurseurs pour la biosynthèse des sphingolipides. Différents substituants peuvent se trouver sur l'alcool

Figure 4.9
Structures de la sphingosine et des sphingolipides

sphingosine

Sphingolipides

Acide gras

R = H : céramides

R = mono, polysaccharides : glycosphingolipides

$R = -P(=O)(O^-)-O-CH_2-CH_2-N^+(CH_3)_2-CH_3$: sphingomyélines

primaire. L'introduction d'une unité glycoside conduit aux glycosphingolipides : le galactose y est souvent présent, et ces composés sont spécifiquement appelés « cérébrosides » (le galactose est aussi appelé « cérébrose »). L'introduction d'un groupement phosphocholine conduit aux sphingomyélines. Les sphingomyélines se trouvent en particulier dans la myéline, la gaine isolante entourant les neurones, d'où leur nom.

Ces molécules sont impliquées dans plusieurs métabolismes dont chaque étape est contrôlée par une enzyme spécifique. Plusieurs maladies héréditaires rares sont causées par une déficience en l'une ou l'autre de ces enzymes. Par exemple, la maladie autosomique récessive de Niemann-Pick est causée par une accumulation de sphingomyéline. Certaines formes très virulentes de cette maladie provoquent une détérioration rapide du système nerveux.

Exercice 4.3 Dessinez la structure du céramide dérivant de l'acide palmitique.

4.3 Réactions des lipides saponifiables

Plusieurs réactions chimiques permettent de transformer les groupements fonctionnels esters et alcènes présents dans les lipides saponifiables. Ces réactions sont couramment utilisées dans l'industrie alimentaire et l'industrie des cosmétiques, et elles altèrent de façon importante les propriétés de ces lipides. Les fonctions esters peuvent entre autres subir des réactions d'hydrolyse et de transestérification, alors que les fonctions alcènes peuvent subir des réactions d'hydrogénation et d'oxydation.

4.3.1 Hydrolyse acide

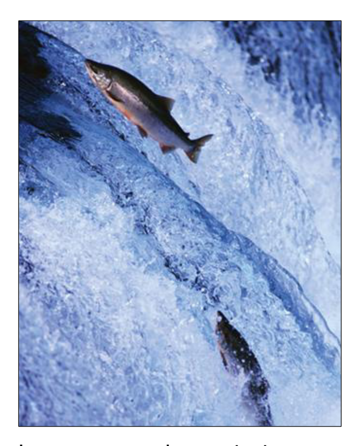
L'hydrolyse acide d'un triglycéride s'effectue selon les conditions déjà mentionnées (*voir la figure 4.10, page suivante, et la section 3.8, p. 138*). L'équilibre est déplacé vers la droite, puisque l'eau est utilisée en grand excès (solvant). Les produits obtenus sont donc le glycérol et trois équivalents molaires d'acides gras.

Les triglycérides sont aussi hydrolysés durant le processus de digestion dans l'estomac. Ils doivent d'abord être émulsifiés par la bile pour faire des microgouttelettes (la bile contient des acides biliaires, *voir la section 4.6.1, p. 194*). Cette émulsification facilite ensuite l'hydrolyse des triglycérides qui est assurée par des enzymes de type estérase (lipases pancréatiques). Les acides gras générés sont ensuite utilisés dans de grands cycles métaboliques (p. ex.: cycle de Krebs) pour produire de l'énergie ou pour être retransformés en triglycérides comme réserves d'énergie.

Figure 4.10
Hydrolyse acide des triglycérides

$$\begin{array}{l} H_2C{-}O{-}C({=}O){-}R \\ HC{-}O{-}C({=}O){-}R \\ H_2C{-}O{-}C({=}O){-}R \end{array} \underset{\Delta}{\xrightleftharpoons{H_3O^+,\ H_2O}} \begin{array}{l} H_2C{-}OH \\ HC{-}OH \\ H_2C{-}OH \end{array} + 3\ HO{-}C({=}O){-}R$$

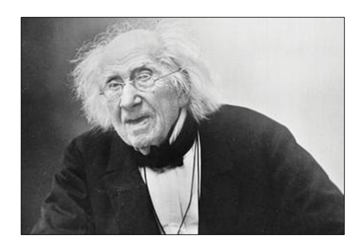
Triglycéride (graisse ou huile) — propane-1,2,3-triol (glycérol) — Trois équivalents d'acides gras



Les saumons qui remontent leur rivière natale en période de reproduction se servent de leurs réserves lipidiques pour assurer leur subsistance.

Les triglycérides représentent une réserve d'énergie très importante à long terme. Puisqu'ils ressemblent beaucoup aux hydrocarbures, ils peuvent être éventuellement oxydés en dioxyde de carbone et en eau pour produire de l'énergie. L'oxydation de 1 g d'acides gras génère plus de 39 kJ, alors que l'oxydation d'une quantité similaire de protéines ou de glucides ne libère que 17 kJ. Les animaux hibernants doivent donc accumuler, pendant leurs périodes d'activité, suffisamment de graisse pour avoir les réserves d'énergie nécessaires pour cette période. Plusieurs espèces d'animaux en période migratoire ne se nourrissent pas et vivent exclusivement des réserves lipidiques accumulées.

4.3.2 Hydrolyse basique (saponification)



Eugène Chevreul, chimiste français connu pour son travail de caractérisation des acides gras

Le chauffage d'un ester en milieu basique aqueux crée un alcool et un sel d'acide carboxylique (*voir la section 3.8, p. 138*). Le même type de réaction sur un triglycéride transforme celui-ci en glycérol et en sels d'acides gras. Cette réaction est montrée dans la figure 4.11 pour la **saponification** du trihexadécanoate de glycéryle. Cette réaction a été mise au point par le chimiste français **Eugène Chevreul** (1786-1889) qui détermina, par ce procédé, la composition des corps gras. Les sels (généralement de sodium) d'acides gras à longue chaîne formés par cette réaction ont une « tête » polaire et une « queue » non polaire (*voir la figure 4.12*). Ce caractère amphiphile (parties hydrophile et hydrophobe dans la même molécule), déjà mentionné pour les **phospholipides**, leur permet d'agir comme des **savons**, d'où l'utilisation du terme « saponification » (du latin *sapo* signifiant « savon ») pour désigner de façon plus générale l'hydrolyse basique d'un ester. Le mode d'action des savons et de leurs équivalents synthétiques, les détergents, sera vu dans la section 4.4 (*voir p. 186*).

Figure 4.11 Hydrolyse basique (saponification) du trihexadécanoate de glycéryle

$$\begin{array}{l} H_2C{-}O{-}C({=}O){-}(CH_2)_{14}CH_3 \\ HC{-}O{-}C({=}O){-}(CH_2)_{14}CH_3 \\ H_2C{-}O{-}C({=}O){-}(CH_2)_{14}CH_3 \end{array} \underset{\Delta}{\xrightarrow{NaOH\ (excès),\ H_2O}} \begin{array}{l} H_2C{-}OH \\ HC{-}OH \\ H_2C{-}OH \end{array} + 3\ Na^+\ {}^-O{-}C({=}O){-}(CH_2)_{14}CH_3$$

trihexadécanoate de glycéryle (tripalmitine) — propane-1,2,3-triol (glycérol) — Trois équivalents de trihexadécanoate de sodium

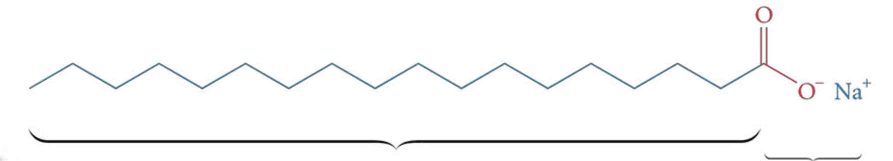


Figure 4.12
Structure de l'octadécanoate de sodium, un savon

cheneliere.ca/chimieorganique WWW

› Carte de potentiel électrostatique de l'anion octadécanoate

Le processus de saponification des huiles et des graisses permet notamment de déterminer la masse molaire moyenne des glycérides qui les composent grâce à la détermination de leur **indice de saponification**. Cet indice correspond à la masse (en mg) de KOH nécessaire pour saponifier 1 g d'huile ou de graisse. Plus la longueur des chaînes carbonées des triglycérides présents est grande, plus la masse molaire de ces derniers sera importante, et donc plus l'indice de saponification sera petit. Pour un triglycéride simple, l'indice est calculé d'après la masse molaire de ce dernier et en tenant compte des proportions stœchiométriques de la réaction (soit une mole de triglycéride pour trois moles de KOH). Par exemple, le trihexadécanoate de glycéryle (806 g/mol) a un indice de saponification de 208 mg KOH/g triglycéride, alors que le tributanoate de glycéryle (302 g/mol) a un indice de saponification de 558 mg KOH/g triglycéride.

REMARQUE
L'indice de saponification correspond à la masse (en mg) de KOH nécessaire pour saponifier 1 g d'huile ou de graisse.

Le tableau 4.3 donne les indices de saponification de quelques graisses et huiles courantes. Pour la grande majorité, cette valeur se situe entre 180 et 230, ce qui reflète la grande proportion des acides gras en C_{14}, C_{16} et C_{18}.

Tableau 4.3 Indices de saponification de quelques graisses et huiles courantes

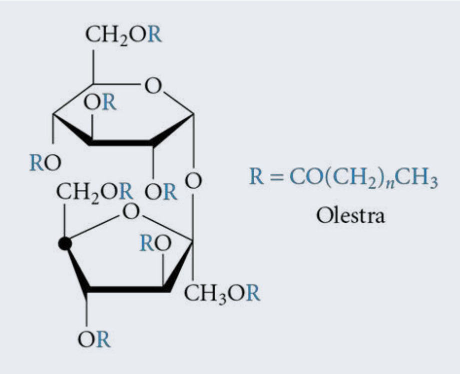
Graisse animale	Indice de saponification (mg KOH/g triglycéride)	Huile végétale	Indice de saponification (mg KOH/g triglycéride)
Beurre	215-230	Huile d'olive	185-200
Lard	190-200	Huile de maïs	185-195
Suif de bœuf	190-200	Huile de lin	190-195

Exercice 4.4 Calculez l'indice de saponification des huiles suivantes si elles contiennent seulement :

a) du tridodécanoate de glycéryle ;
b) de la trioléine ;
c) des triglycérides, dont la composition en triglycérides est de 25 % en trioléine, 25 % en triarachidine et 50 % en tributanoate de glycéryle.

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Olestra : un gras sans calories



Comme discuté dans la rubrique « Chroniques d'une molécule – Sucrer sans sucre… » du chapitre 2 (*voir p. 91*), les amateurs d'aliments sucrés disposent aujourd'hui de plusieurs substituts pour profiter de leurs péchés mignons sans trop pénaliser leur ligne. Mais qu'en est-il de tous ces amateurs de croustilles qui souhaiteraient avoir les mêmes possibilités ? Leur problème est beaucoup plus criant, car chaque gramme de graisse ingéré fournit plus de deux fois la quantité d'énergie apportée par un gramme de glucides. Par conséquent, les efforts n'ont pas été ménagés pour fabriquer des matières grasses artificielles.

En 1968, Fred Mattson et Robert Volpenhein, deux chercheurs de la compagnie Procter & Gamble, découvrent par accident que l'estérification de toutes les fonctions alcools du saccharose (sucre de table, *voir les glucides au chapitre 2*) par des acides gras à longues chaînes (et provenant d'huiles végétales) produit une substance dont les propriétés physiques et la texture sont identiques à celles des graisses. L'Olestra venait de naître. De plus, la présence des longues chaînes carbonées, et donc la taille de la molécule, fait en sorte que ce corps gras, non hydrolysé par les enzymes estérases, traverse le système digestif sans être assimilé. L'Olestra n'apporte donc aucune valeur nutritive et il est non calorique.

Commence alors une grande saga dont les échos se font encore entendre aujourd'hui. Proposé à la Food and Drug Administration (FDA) en 1976 comme médicament permettant de diminuer le cholestérol, l'Olestra est ensuite présenté en 1987 comme substitut non calorique du gras dans les aliments. Les études préliminaires montrent toutefois que le passage rapide de l'Olestra dans l'intestin peut provoquer des diarrhées chez certaines personnes et l'évacuation non désirée d'une certaine quantité de vitamines liposolubles (vitamines A, D, E et K). La FDA n'approuvera finalement la mise en marché de l'Olestra qu'en 1996 en obligeant les fabricants à apposer sur leur produit une étiquette avertissant le consommateur des effets secondaires indésirables. Cette restriction sera levée en 2003 lorsqu'une certaine quantité des vitamines visées seront rajoutées aux préparations pour pallier les pertes et que plus de 150 études différentes auront démontré que les effets laxatifs ne sont pas plus importants que pour d'autres additifs connus et approuvés. L'utilisation de l'Olestra comme additif alimentaire est toujours interdite au Canada.



Remarque : Comme l'Olestra (marque de commerce : Olean) est interdit de vente au Canada, cette photo présente un produit vendu aux États-Unis.

Plusieurs autres substituts de gras ont été fabriqués à partir de polysaccharides non assimilables (fibres alimentaires), de protéines, de triglycérides et leurs combinaisons. Un exemple de triglycéride modifié est le Caprenin, fabriqué par la compagnie Procter & Gamble comme substitut au beurre de cacao. Ce triglycéride contient des chaînes d'acides caprique, caproïque et béhénique. L'apport calorique est diminué de moitié et il est attribuable en partie à l'absorption incomplète de ces acides gras non usuels. Le produit n'est plus sur le marché depuis les années 1990, sa consommation causant apparemment une augmentation du cholestérol sanguin.

Malgré la disponibilité de ces divers substituts de gras, il n'existe toujours pas de remède miracle aux problèmes d'obésité liés au mode de vie actuel. Une alimentation saine et équilibrée ainsi que des exercices réguliers demeurent la meilleure approche pour éviter de nombreux problèmes !

4.3.3 Hydrogénation (processus de durcissement)

Au milieu du XIXe siècle, en France, l'augmentation très rapide de la population, combinée à la production insuffisante de beurre, force le gouvernement français à organiser un

concours pour trouver un substitut. En 1869, le chimiste et pharmacien français **Hippolyte Mège-Mouriès** (1817-1880) crée, pour l'occasion, une margarine (du grec *margaron* signifiant « perle », en raison de la forme et de la couleur des dépôts formés par ce gras) par mélange mécanique de lait écrémé et d'une huile provenant du gras de bœuf. Le « nouveau » beurre fait sensation, et plusieurs autres pays emboîtent le pas. L'augmentation rapide des ventes vers la fin du siècle nécessite toutefois une nouvelle approche.

En 1897, **Paul Sabatier** (1854-1941), chimiste français et récipiendaire du prix Nobel de chimie en 1912 (conjointement avec Victor Grignard), découvre que l'hydrogénation des alcènes peut être effectuée en utilisant une fine poudre de nickel comme catalyseur. Le chimiste allemand **Wilhelm Normann** (1870-1939) perfectionne ensuite ce concept à partir d'huiles végétales insaturées (disponibles en très grandes quantités) et obtient un brevet pour ce processus en 1902. Le procédé, appelé « durcissement », consiste à transformer graduellement les gras insaturés (plus liquides) en gras saturés (plus solides) (*voir la section 4.2.1, p. 170*) en arrêtant le processus lorsque la consistance voulue est obtenue.

Par ce procédé, la compagnie Procter & Gamble met sur le marché en 1911 la graisse Crisco, un « shortening » provenant entièrement de l'**hydrogénation** d'huiles végétales (la popularité de ce produit a pris une ampleur considérable, puisque des livres de recettes à base de Crisco étaient fournis gratuitement par le fabricant). Ce produit plaît énormément à l'industrie alimentaire, puisqu'il est facilement manipulable (comparativement aux huiles), n'a pas besoin d'être réfrigéré (beaucoup plus stable à la chaleur) et a une durée de vie beaucoup plus longue (processus de rancissement très lent, *voir la section 4.3.5, p. 185*).

REMARQUE

Pour la mesure de l'indice d'iode, une solution de monochlorure d'iode (ICl) est utilisée, puisque ce produit est plus réactif que I_2.
Le ICl n'ayant pas réagi est alors traité avec un excès de KI qui le transforme en I_2.
Le titrage de ce dernier par une solution de thiosulfate de sodium de concentration connue et la connaissance du nombre de moles de ICl dans la solution initiale permettent de déterminer le nombre de moles de ICl ayant réagi, lequel aurait été identique à celui de I_2 si celui-ci avait été utilisé comme réactif.

La fabrication de la margarine est une variante de ce même procédé. Elle est obtenue par l'hydrogénation de l'huile de coton, de soja, d'arachide ou de maïs, jusqu'à consistance voulue. La margarine étant une graisse presque blanche, du *β*-carotène est rajouté pour lui donner l'apparence du beurre (cette pratique est maintenant légale au Québec depuis 2008).

La figure 4.13 illustre l'hydrogénation du (*Z*)-octadéc-9-énoate de glycéryle en octadécanoate de glycéryle, en présence d'un catalyseur de nickel. Le degré d'avancement de la réaction est déterminé expérimentalement par la mesure de l'indice d'iode. Chaque fonction alcène réagit avec une molécule d'iode selon l'équation indiquée dans la figure 4.14. L'**indice d'iode** est défini comme la masse de I_2 (en g) pouvant s'additionner à 100 g de corps gras. Plus cet indice est élevé, plus le corps gras contient des liaisons doubles carbone-carbone. Le tableau 4.4 (*voir page suivante*) rassemble les indices d'iode de quelques corps gras courants.

Figure 4.13 Hydrogénation d'un triglycéride insaturé en triglycéride saturé

$$\begin{array}{l} H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH{=}CH-(CH_2)_8-CH_3 \\ HC-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH{=}CH-(CH_2)_8-CH_3 \\ H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH{=}CH-(CH_2)_8-CH_3 \end{array} + 3\,H_2 \xrightarrow{Ni} \begin{array}{l} H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3 \\ HC-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3 \\ H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3 \end{array}$$

tri(*Z*)-octadéc-9-énoate de glycéryle (trioléine)

trioctadécanoate de glycéryle (tristéarine)

Figure 4.14
Addition d'iode sur un alcène

$$-C{=}C- \;+\; I{-}I \longrightarrow -C(I)-C(I)-$$

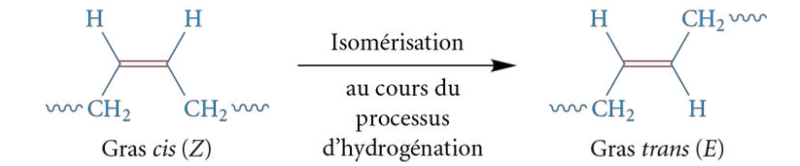
Tableau 4.4 Indices d'iode de quelques graisses et huiles

Graisse animale	Indice d'iode ($g\ I_2$/100 g triglycéride)	Huile végétale	Indice d'iode ($g\ I_2$/100 g triglycéride)
Beurre	25-45	Huile d'olive	75-95
Lard	45-65	Huile de maïs	115-130
Suif de bœuf	30-45	Huile de lin	170-200

Le fait que les huiles végétales sont beaucoup plus insaturées que les graisses animales explique leurs indices d'iode plus élevés. Une margarine doit légalement contenir au minimum 80 % d'huiles végétales, et celles-ci doivent être hydrogénées jusqu'à ce que l'indice d'iode se situe entre 78 et 90 ($g\ I_2$/100 g de corps gras).

La connaissance du degré d'insaturation des matières grasses (en moyenne, 25 % en masse des aliments ingérés) est devenue un enjeu majeur depuis quelques décennies. Des études nutritionnelles ont clairement démontré un lien entre la consommation excessive de gras saturés et une augmentation des risques de maladies coronariennes. Selon ce critère, la margarine devrait être consommée de préférence au beurre, puisque le beurre contient plus de gras saturés. D'autres études ont toutefois démontré que l'hydrogénation partielle des huiles végétales entraîne, à haute température, une isomérisation partielle des liaisons doubles originales, créant ainsi les **gras *trans*** (*voir la figure 4.15*).

Figure 4.15
Isomérisation d'un gras *cis* en gras *trans*





Les aliments produits industriellement contiennent souvent des gras *trans*.

Il est maintenant connu que la présence de gras *trans* et de gras saturés fait augmenter les risques de maladies coronariennes. Les gras *trans* ne sont pas ou très peu présents dans les triglycérides naturels, mais ils sont très abondants dans plusieurs produits issus de la transformation alimentaire (biscuits, gâteaux, pâtisseries, croustilles, plats cuisinés, etc.). Au cours du processus d'hydrogénation, la formation de gras *trans* est difficilement évitable. En effet, au fur et à mesure que la réaction progresse, la concentration en acide gras *cis* diminue de plus en plus, ce qui fait que la réaction est plus lente. La chaleur nécessaire à cette réaction favorise l'isomérisation, puisque les alcènes de configuration *trans* sont thermodynamiquement plus stables. Les liaisons doubles *trans* sont donc beaucoup plus difficiles à hydrogéner.

La consommation des gras *trans* a suscité énormément d'inquiétudes depuis les dernières années. Plusieurs études tendent à démontrer que les conséquences vont au-delà des maladies coronariennes ; elles auraient des répercussions sur plusieurs autres maladies chroniques comme le diabète de type 2, l'obésité et la maladie d'Alzheimer, notamment. Toutefois, un consensus scientifique n'a pas été atteint. En 2003, le Danemark est devenu le premier pays à prendre des mesures et à imposer des réglementations sévères concernant la présence des gras *trans* dans les produits alimentaires, et plusieurs autres pays lui ont emboité le pas depuis.

4.3.4 Hydrogénolyse

L'hydrogénation des corps gras n'affecte pas les groupements fonctionnels esters des triglycérides. Les esters réagissent toutefois à une **hydrogénolyse**, c'est-à-dire une hydrogénation en présence du chromite de cuivre ($Cu(Cr_2O_3)$, catalyseur d'Adkins, nommé ainsi en l'honneur du chimiste américain **Homer Burton Adkins** [1892-1949]), à haute

température et sous une pression élevée. Cette réaction est utilisée à l'échelle industrielle pour l'obtention d'alcools saturés à longue chaîne carbonée (*voir la figure 4.16*).

Figure 4.16 Hydrogénolyse du tri(*Z*)-octadéc-9-énoate de glycéryle avec le catalyseur d'Adkins

$$\begin{array}{l} H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3 \\ HC-O-C(=O)-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3 \\ H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_7-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3 \end{array} \xrightarrow[Cu(Cr_2O_3)]{H_2\ (\text{excès})\ \text{haute pression}} \begin{array}{l} H_2C-OH \\ HC-OH \\ H_2C-OH \end{array} + 3\ H-CH_2(OH)-(CH_2)_7-CH_2-CH_2-(CH_2)_7-CH_3$$

tri(*Z*)-octadéc-9-énoate de glycéryle (trioléine) — propane-1,2,3-triol (glycérol) — octadécanol

REMARQUE

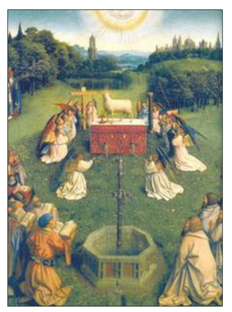
De façon générale, une huile est dite « siccative » si elle possède un indice d'iode supérieur à 120.

Exercice 4.5 Indiquez les produits formés au cours des réactions suivantes :

a) hydrogénation de la trilinoléine ;

b) hydrogénolyse de la triarachidine.

4.3.5 Oxydation (siccativation et rancissement)



L'huile de lin est utilisée en peinture depuis l'époque du peintre flamand Jan Van Eyck (1390-1441). Son œuvre exceptionnelle *L'adoration de l'Agneau mystique*, dont une partie est présentée ici, a été achevée en 1432.

Les Romains savaient déjà que certaines huiles végétales telles que l'huile d'olive devenaient rances avec le temps. Ce processus de dégradation, rendant l'huile plus visqueuse, était mis à profit par les peintres de la Renaissance, puisqu'il permettait, en mélangeant les pigments à de l'huile de lin, de créer un film qui « séchait » littéralement la peinture. Ainsi, les huiles très insaturées réagissent avec l'oxygène de l'air et sont dites **siccatives** (du latin *siccare* signifiant « sécher »).

Cette propriété s'explique par le fait que les hydrogènes des groupements $—CH_2$ adjacents à une ou deux liaisons doubles peuvent facilement réagir avec l'oxygène de l'air pour former des radicaux stabilisés par résonance (*voir la figure 4.17*). Des réactions radicalaires en chaîne peuvent ensuite s'amorcer avec d'autres liaisons doubles pour former de nouvelles liaisons covalentes entre les chaînes d'acides gras et ainsi créer un réseau tridimensionnel (réticulation). Ces radicaux peuvent aussi poursuivre leurs réactions avec l'oxygène (processus de **rancissement**) pour former des hydroperoxydes. Plusieurs oxydations subséquentes conduiront éventuellement au clivage des chaînes et à la formation d'acides gras à courtes chaînes (et à fortes odeurs).

Figure 4.17 Oxydation des acides gras polyinsaturés

O_2, Δ — + HOO• — OOH — Autre chaîne insaturée, Δ — O_2, Δ — Rancissement — Autres chaînes insaturées — Siccativation

Ces processus d'oxydation peuvent être ralentis par l'ajout de composés antioxydants, qui ont plus d'affinités pour l'oxygène de l'air que les corps gras eux-mêmes. Ainsi, les aliments sont souvent additionnés de vitamine C, de vitamine E (α-tocophérol), de BHT (de l'anglais *butylated hydroxytoluene*, ou toluène butylé et hydroxylé) ou de BHA (de l'anglais *butylated hydroxyanisoles*, ou anisoles butylés et hydroxylés [mélange d'isomères]) (*voir la figure 4.18*).

Figure 4.18 Structures des vitamines C et E ainsi que des additifs alimentaires BHT et BHA

vitamine C

vitamine E (α-tocophérol)

2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol (BHT)

2-*tert*-butyl-4-méthoxy-1-méthylbenzène + 3-*tert*-butyl-4-méthoxy-1-méthylbenzène

(BHA)

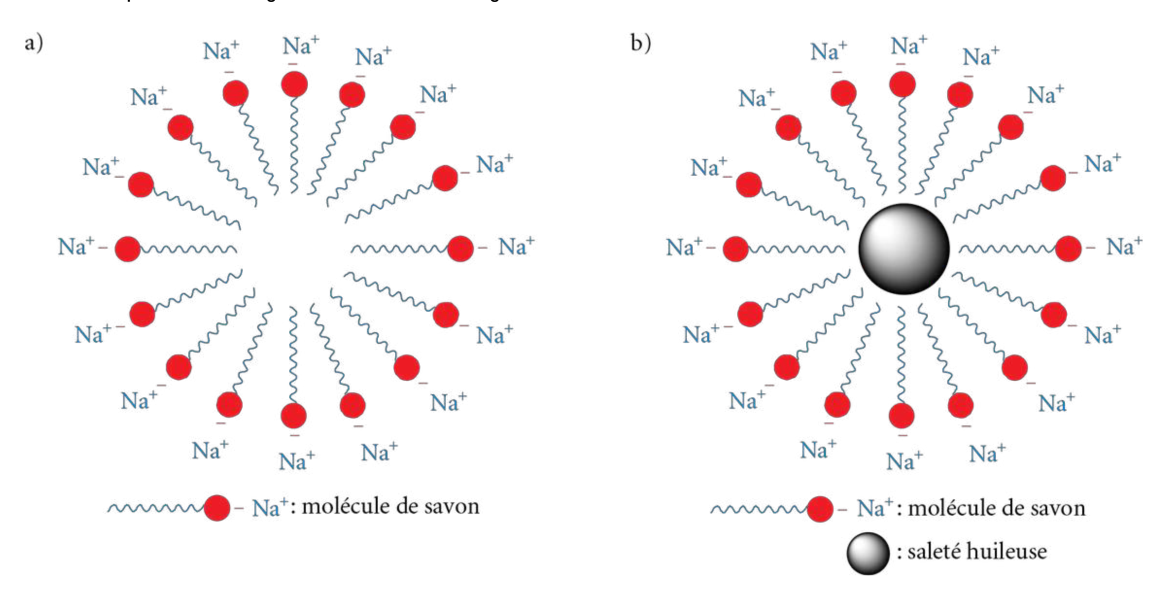
4.4 Savons et détergents

Les savons et les détergents sont des produits indispensables dans la vie quotidienne. L'utilisation des savons date de l'Antiquité, alors que les détergents sont des produits synthétiques issus de la pétrochimie et dont l'utilisation est beaucoup plus récente.

4.4.1 Mode d'action des savons

Les **savons** sont des sels d'acides gras comportant une « queue » non polaire et hydrophobe, et une « tête » polaire et hydrophile (*voir la figure 4.12, p. 181*). Ces sels sont très solubles dans l'eau, mais ils ne forment pas des ions séparés, comme c'est le cas pour les sels inorganiques. Ces molécules s'associent plutôt en fonction des forces d'attraction et de répulsion par rapport au solvant, c'est-à-dire l'eau. Les savons forment spontanément des **micelles** à partir d'une certaine concentration (appelée « concentration micellaire critique » [CMC]). Les micelles sont des agrégats sphériques ou circulaires de molécules regroupant les chaînes hydrophobes vers le centre (loin de l'eau), alors que les têtes polaires et hydrophiles se situent en périphérie et sont en contact avec l'eau (*voir la figure 4.19*). Ce modèle d'organisation rappelle aussi celui décrit précédemment pour les membranes cellulaires. L'intérieur des micelles est donc un milieu ayant une polarité similaire à celle d'un hydrocarbure. Les micelles en milieu aqueux ne sont pas de véritables solutions, mais elles sont plutôt des dispersions colloïdales. Les ions

Figure 4.19 a) Micelles sphériques formées par les molécules de savon dans l'eau ; b) Micelles sphériques formées par les molécules de savon dans l'eau et emprisonnant une gouttelette d'huile ou de graisse



métalliques peuvent se disperser librement dans la phase aqueuse (puisque solvatés), de sorte que chacune des micelles est chargée négativement. Les micelles se repoussent mutuellement et elles demeurent dispersées et stables dans le milieu aqueux.

La structure micellaire des savons est aussi responsable de leur pouvoir dégraissant. Les particules de saleté sont généralement recouvertes de matières grasses (organiques), et l'eau seule ne peut arriver à les disperser. Grâce à leur partie hydrophobe, les solutions savonneuses sont capables de dissoudre ou d'émulsionner ces particules, qui seront par la suite évacuées dans les eaux usées.

Les composés formant des micelles sont appelés « agents tensioactifs » ou « surfactants » (les savons en font partie). Ce principe s'applique aussi aux détergents synthétiques.

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Le savon de Marseille

La saponification des graisses animales et des huiles végétales pour fabriquer des savons est l'un des plus vieux procédés en chimie organique. La cendre de bois a longtemps été utilisée (jusqu'au XIXe siècle) comme source de base (soude ou potasse) pour hydrolyser les huiles et les graisses. Les Babyloniens fabriquaient déjà du savon il y a plus de 3000 ans, comme l'attestent des recettes inscrites sur des cylindres d'argile de l'époque. Le savon d'Alep (ville de Syrie) est reconnu pour avoir été fabriqué sous forme de pain, à partir d'huile d'olive, il y a plus de 3500 ans. La recette aurait traversé la Méditerranée pour atteindre l'Europe, et elle serait ainsi l'ancêtre des savons durs, en particulier du savon de Marseille. Bien que le savon fût un produit rare, il devint de plus en plus accessible à partir du XVIIe siècle, ce qui fit de Marseille une pierre angulaire pour la fabrication de cette marchandise pour l'Europe. Ce savon était reconnu comme particulièrement efficace pour son pouvoir nettoyant et il était utilisé pour les soins corporels et le lavage du linge. Sa formulation fut d'ailleurs réglementée sous le règne Louis XIV au XVIIe siècle.

Le savon de Marseille est toujours utilisé de nos jours, et ce, même si beaucoup d'autres savons et détergents synthétiques ont été fabriqués depuis.

L'origine du savon de Marseille date de l'Antiquité. Ce savon est toujours utilisé de nos jours.

4.4.2 Détergents synthétiques

Malgré leur grande utilité, les savons sont beaucoup moins efficaces lorsqu'ils sont utilisés en milieu acide aqueux (l'acide gras RCOOH précipite sous forme de solide blanc) et en eau dure. Une eau dure est, par définition, riche en ions minéraux tels que Ca^{2+}, Mg^{2+} et Fe^{2+}. Ces ions réagissent avec les sels d'acides gras pour former des sels insolubles précipitant dans l'eau. Ce phénomène est décrit dans la figure 4.20 pour la formation du stéarate (C_{18}) de calcium à partir du sel de sodium. Ces sels peu solubles peuvent difficilement être éliminés dans les eaux de rinçage de sorte que des dépôts solides adhèrent aux vêtements lavés, aux cheveux, au pourtour des baignoires, etc.

Pour pallier ce problème, la compagnie Procter & Gamble a introduit sur le marché en 1933 un substitut de savon pour lessive appelé Dreft, le premier **détergent** synthétique (fabriqué à partir de produits dérivés du pétrole). Ce substitut n'était toutefois efficace que pour traiter les saletés légères. Ce n'est qu'en 1946 que le marché du détergent prend vraiment son envol avec l'apparition du fameux détergent Tide, un succès qui perdure de nos jours. L'engouement pour ce produit a été si grand que les marchands devaient limiter le nombre de boîtes pouvant être achetées par un client ! Plusieurs autres détergents ont été mis au point depuis ce temps de sorte que la production mondiale annuelle des détergents synthétiques dépasse maintenant celle des savons conventionnels.

Figure 4.20 Transformation en eau dure d'un savon en sel de calcium insoluble

$$2\ H_3C{-}(CH_2)_{16}{-}C(=O)O^-Na^+ + Ca^{2+} \xrightarrow{H_2O} \left(H_3C{-}(CH_2)_{16}{-}C(=O)O^-\right)_2 Ca^{2+}\,(s) + 2\ Na^+$$

octadécanoate de sodium
(stéarate de sodium)

octadécanoate de calcium
(stéarate de calcium)
(peu soluble dans H_2O)

La structure chimique des détergents est très similaire aux savons, c'est-à-dire que les détergents possèdent, eux aussi, une longue chaîne carbonée (hydrophobe) et une tête polaire (hydrophile). Leur efficacité est beaucoup moins affectée en eau dure, puisqu'ils ne forment pas de sels insolubles. Il est essentiel que la longue chaîne carbonée de ces détergents ne soit pas ramifiée, sinon ils ne sont pas biodégradables (les détergents à chaînes ramifiées sont maintenant interdits par la loi). Les détergents peuvent être classés en quatre principales catégories : anioniques, cationiques, non ioniques et amphotériques, selon que la partie hydrophile (tête polaire) est chargée négativement, chargée positivement, neutre (non ionique) ou bipolaire (*voir la figure 4.21*). Selon cette classification, les savons traditionnels peuvent donc être considérés comme des détergents anioniques.

Les détergents anioniques sont de type alkylsulfate ($R{-}OSO_3^-Na^+$), alkylsulfonate ($R{-}SO_3^-Na^+$) ou alkylarylsulfonate ($R{-}C_6H_4{-}SO_3^-Na^+$). Ils sont d'excellents dégraissants et ont un très bon pouvoir moussant. Ils sont abondamment utilisés dans les savons à vaisselle ainsi que dans les produits pour soins personnels (savons en crème, gels nettoyants, shampooings, dentifrices, etc.). Les détergents cationiques de type sels d'ammonium quaternaires sont de piètres dégraissants, mais de très bon assainissants (propriétés antibactériennes, antifongiques et même antivirales). Ils sont abondamment utilisés, notamment dans le domaine médical (hôpitaux), l'industrie alimentaire et l'industrie pharmaceutique (assainissement des surfaces de travail, des instruments, des outils, etc.). Les détergents non ioniques sont présents entre autres dans les détersifs pour la lessive (textiles) et pour les produits d'hygiène corporelle et de beauté en raison de leur faible agressivité et d'un faible pouvoir moussant. Les détergents amphotériques sont utilisés dans les produits de soins personnels.

Les premiers détergents synthétiques anioniques étaient principalement composés de surfactants de type alkylsulfate ($R{-}O{-}SO_3^-Na^+$), mais ils ont été remplacés par

Figure 4.21 Structures générales de détergents anionique, cationique, neutre et amphotérique

$R-SO_2-O^-Na^+$ — Détergent anionique ($R = C_{12-18}$)

$R-N^+(CH_3)_3\ Cl^-$ — Détergent cationique ($R = C_{16-18}$)

$R-C_6H_4-(OCH_2CH_2)_n-OH$ — Détergent neutre ($R = C_{8-12}$) (n = 5-10)

$R-N^+(CH_3)_2-CH_2CO_2^-$ — Détergent amphotérique ($R = C_{12-18}$)

les alkylbenzènesulfonates ($R—C_6H_4—SO_3^-Na^+$). Ces derniers composés sont préparés à très grande échelle (en milliards de kilos annuellement), et le procédé industriel habituellement utilisé est une séquence de trois étapes décrites dans la figure 4.22. En partant du benzène, une alkylation de Friedel-Crafts (catalysée par $AlCl_3$ ou HF) est effectuée sur un alcène (chaîne droite composée de 10 à 14 atomes de carbone) pour former un alkylbenzène. L'alkylbenzène est ensuite sulfoné avec le trioxyde de soufre (SO_3) pour donner l'acide sulfonique correspondant (l'isomère *para*, moins encombré, est favorisé). L'acide *p*-alkylbenzènesulfonique est ensuite neutralisé avec une base forte comme le NaOH pour compléter le procédé et fournir le sel de sodium désiré.

Figure 4.22 Synthèse d'un alkylbenzènesulfonate de sodium (détergent synthétique)

Benzène $\xrightarrow[AlCl_3 \text{ ou HF}]{R-CH=CH-R'}$ $R-CH(C_6H_5)-CH_2-R'$ $\xrightarrow[SO_3]{H_2SO_4}$ $R-CH(C_6H_4SO_3H)-CH_2-R'$ $\xrightarrow{NaOH}$ $R-CH(C_6H_4SO_3^-\ Na^+)-CH_2-R'$

Partie lipophile / Partie hydrophile

R, R′ : longues chaînes carbonées totalisant 10 à 14 carbones

Alkylbenzènesulfonate à chaîne droite

Plusieurs substances sont ajoutées aux détergents pour obtenir les propriétés désirées. Dans un premier temps, pour contrer le problème de précipitation en eau dure, des adjuvants sont ajoutés (citrate de sodium, carbonate de sodium et silicate d'aluminium) pour former des complexes (processus de chélation) avec les ions indésirables. Les adjuvants phosphatés, comme le tripolyphosphate de sodium ($Na_5P_3O_{10}$), ne sont plus utilisés, puisque les phosphates causent la prolifération des algues et l'eutrophisation des cours d'eau. Des javellisants sont aussi ajoutés : du perborate de sodium monohydraté ($NaBO_3 \cdot H_2O$) et des enzymes pour traiter les taches rebelles (protéases pour les taches de protéines et amylases pour les taches à base d'amidon), des assouplisseurs pour conférer aux vêtements une sensation de douceur, des azurants optiques (amines aromatiques) pour rendre le « blanc plus blanc », des agents antistatiques pour éviter que les vêtements se collent les uns aux autres, des parfums et beaucoup d'autres composants mineurs. La lessive est indéniablement une entreprise de haute technologie !

Exercice 4.6 Un nettoyant tout usage contient, entre autres, du chlorure de cétyltriméthylammonium. De quel type est ce détergent et quelle est sa principale utilité ?

$N^+\ Cl^-$

chlorure de cétyltriméthylammonium

4.5 Terpènes

Les **terpènes** représentent une classe très diversifiée de **lipides non saponifiables**. Ils sont produits par de nombreuses plantes, et leur présence confère souvent à celles-ci leur senteur particulière. Plusieurs sont utilisés en parfumerie, comme condiments et épices, comme insecticides et comme médicaments.

L'homme a su utiliser les composants organiques issus des plantes depuis l'Antiquité pour leurs propriétés variées. L'extraction de ces composants se fait depuis fort longtemps grâce à un processus appelé « entraînement à la vapeur ». Les plantes sont macérées dans l'eau chaude, puis l'eau est distillée afin d'entraîner les composants volatils dans le distillat. Les extraits obtenus par ce processus sont appelés « huiles essentielles ». Les terpènes, ou **isoprénoïdes**, sont des composés organiques isolés de ces huiles (*voir la rubrique « Chroniques d'une molécule – Les parfums, une question de notes… », chapitre 1, p. 7*).

REMARQUE

Dans l'expression « huile essentielle », le qualificatif « essentiel » signifie que l'huile renferme l'essence de la plante ou, en d'autres mots, son odeur.

2-méthylbuta-1,3-diène
(isoprène)

Dans la majorité des cas, la structure des terpènes peut être vue comme la condensation d'unités de cinq carbones ayant le squelette de l'isoprène. Les terpènes sont classés selon le nombre d'unités isoprènes les constituant, comme l'indique le tableau 4.5. Cette constatation est appelée **règle de l'isoprène**. Chaque unité isoprène est constituée d'une « tête » et d'une « queue » (*voir la figure 4.23*). Plusieurs terpènes contiennent des fonctions oxygénées (alcool, aldéhyde/cétone, acide carboxylique/ester), mais ces fonctions ne font pas partie du squelette carboné isoprénique.

Tableau 4.5 Classification des terpènes

Classe	Nombre d'unités isoprènes	Nombre total de carbones
Hémiterpènes	1	5
Monoterpènes	2	10
Sesquiterpènes	3	15
Diterpènes	4	20
Triterpènes	6	30
Tétraterpènes	8	40

Figure 4.23
Structure et détermination des parties « tête » et « queue » de l'unité isoprène

C'est le chimiste allemand **Otto Wallach** (1847-1931), récipiendaire du prix Nobel de chimie en 1910, qui découvrit cette règle. Opérant de façon systématique comme Fischer le fit pour les glucides, Wallach élucida la structure de nombreux terpènes et démontra qu'elle était très souvent le fruit d'une combinaison particulière d'unités isopréniques. Ainsi, dans les terpènes ayant une faible masse molaire, les unités isoprènes sont le plus souvent unies les unes aux autres par des **arrangements tête-queue** (**T-Q**). Des **arrangements tête-tête** (**T-T**) et **queue-queue** (**Q-Q**) dans les triterpènes et les tétraterpènes sont également possibles. La figure 4.24 montre les différentes unions T-Q, T-T et Q-Q pour les terpènes, les unités isoprènes étant signalées en bleu ou en vert, alors que leurs unions sont indiquées en rouge.

Figure 4.24
Arrangements des unités isoprènes dans les terpènes

Arrangement tête-queue   Arrangement queue-queue   Arrangement tête-tête

La figure 4.25 montre les structures et les arrangements des unités isoprènes de quelques terpènes naturels (le même code de couleur est utilisé).

Figure 4.25 Structures et arrangements des unités isoprènes pour quelques terpènes

Monoterpènes

citral (huile de citron)

limonène (essence d'agrumes)

α-phellandrène (huile d'eucalyptus)

camphre

α-pinène (essence de térébenthine)

Sesquiterpènes

farnésol (huile de graines d'ambrette)

caryophyllène (huile de clou de girofle)

juvabione (huile de sapin)

Diterpène

vitamine A

Triterpène

Raccordement queue-queue

squalène (huile de foie de requin)

Tétraterpène

β-carotène

Exercice 4.7 Déterminez les unités isoprènes et les arrangements dans les terpènes suivants.

a)

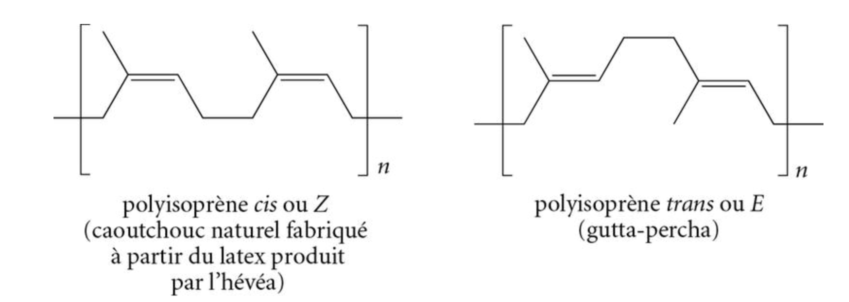
b)

cheneliere.ca/chimieorganique www
› Biosynthèse des isoprénoïdes

La biosynthèse des terpènes est aujourd'hui bien connue, et elle n'est pas qu'une simple condensation de molécules d'isoprène (d'ailleurs, les plantes ne contiennent pas d'isoprène). Le vrai précurseur de tous les terpènes (et aussi des stéroïdes, *voir la section 4.6.1, p. 194*) est en fait l'acide mévalonique. La biosynthèse des terpènes est démontrée brièvement dans la figure 4.26. D'abord, trois unités d'acétylcoenzyme A (CoA) se condensent pour donner l'acide mévalonique. Celui-ci est ensuite transformé en pyrophosphate d'isopentén-2-yle, lequel est condensé avec une autre unité isoprénique pour donner finalement le géraniol, un terpène très utilisé en parfumerie et ayant une odeur de rose. Une autre unité isoprène peut être ajoutée par la suite pour générer le farnésol, un sesquiterpène qui est aussi très utilisé pour son odeur florale. Cette séquence d'addition d'unités isoprènes se poursuit pour créer des diterpènes, triterpènes et tétraterpènes plus complexes. Lorsque la séquence est répétée un très grand nombre de fois, les **latex** et les **caoutchoucs** naturels sont obtenus. Le caoutchouc naturel est un polyisoprène dont les liaisons doubles sont de configuration *cis* ou *Z* (*voir la figure 4.27*), et il est produit à partir du latex d'un arbre, l'hévéa. Le polyisoprène avec liaisons doubles de configuration *trans* ou *E*, appelé « gutta-percha », est aussi naturellement produit et présent dans le latex de certains arbres tropicaux.

Figure 4.26 Biosynthèse simplifiée des isoprénoïdes

Figure 4.27
Polyisoprènes *cis* et *trans*





Le caoutchouc naturel est obtenu du latex de l'hévéa.

Le caoutchouc de source naturelle est toujours très utilisé de nos jours, et sa production compte approximativement pour 42 % de la demande annuelle mondiale (le reste provenant de la pétrochimie grâce à la polymérisation du 2-méthylbutadiène). La gutta-percha a été très utilisée jusqu'en 1956 ; elle servait notamment pour l'isolation des câbles de communication sous-marins. Elle a été remplacée par le polyéthylène depuis.

4.6 Stéroïdes

Les **stéroïdes** sont des lipides non saponifiables présents dans les êtres vivants. Ils sont particulièrement abondants chez les mammifères et jouent des rôles biologiques essentiels (hormones sexuelles, hormones corticosurrénales, vitamines D, acides biliaires). La structure de base des stéroïdes est un système tétracyclique composé de la fusion de trois cycles à six carbones et d'un cycle à cinq carbones. Ces cycles sont nommés A, B, C et D. Un même système de numérotation est utilisé pour tous les squelettes stéroïdiens (*voir la figure 4.28*). Les stéroïdes possèdent très souvent deux groupes méthyles angulaires pointant vers le haut à la jonction des cycles A-B et C-D (soit les positions 18 et 19) ainsi qu'une chaîne alkyle (pointant également vers le haut) attachée à la position 17 et pouvant comporter jusqu'à huit carbones. Pour les stéroïdes, cinq squelettes principaux sont possibles selon leur nombre de carbones : les cholestanes (27 C), les cholanes (24 C), les prégnanes (21 C), les androstanes (18 C) et les estranes (18 C). Les cycles à six carbones adoptent des configurations chaises, et le cycle à cinq carbones, une configuration enveloppe. Pour la majorité des stéroïdes, les jonctions des cycles B-C et C-D sont *trans*, alors que la jonction des cycles A-B peut être *cis* ou *trans*. Ces deux possibilités donnent deux séries, soit la série 5α et 5β (*voir la figure 4.29, page suivante*). Pour une jonction des cycles A-B *trans*, l'hydrogène sur le carbone 5 pointe vers le bas (α), alors que pour une jonction des cycles A-B *cis*, ce même hydrogène pointe vers le haut (β).

Figure 4.28 Squelettes des stéroïdes et système de numérotation

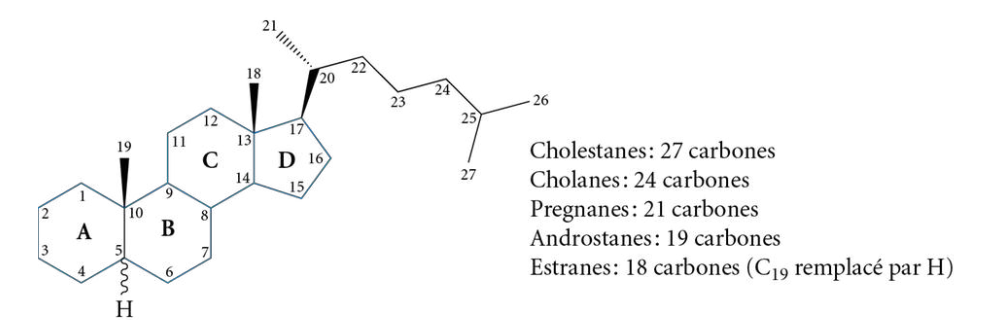


Figure 4.29 Représentations tridimensionnelles des stéroïdes de série 5α et 5β

4.6.1 Biosynthèse des stéroïdes, cholestérol et acides biliaires

cheneliere.ca/chimieorganique WWW

› Biosynthèse du cholestérol

La biosynthèse des stéroïdes se fait, tout comme celle des terpènes, à partir de l'acide mévalonique selon une séquence de réactions qui est résumée dans la figure 4.30. L'acide mévalonique est d'abord converti en squalène après l'addition de plusieurs unités isopréniques. Le squalène est ensuite oxydé pour former un époxyde aux positions 2,3. L'ouverture de cet époxyde se fait ensuite par une cyclisation concertée et digne de mention, puisque le squelette complet du stéroïde tétracyclique est formé à cette étape et de façon stéréospécifique. La transposition de groupes méthyles conduit au premier stéroïde, le lanostérol, qui est abondamment présent dans la lanoline (graisse de mouton). Plusieurs autres étapes enzymatiques doivent encore être effectuées pour finalement aboutir au cholestérol. Le cholestérol est essentiel à la vie : il est le stéroïde le plus important du règne animal, puisqu'il est le précurseur biosynthétique de tous les autres stéroïdes.

Le cholestérol est un composant essentiel des membranes cellulaires. Il est présent dans presque tous les tissus et il est en quantité abondante dans le cerveau, la moelle épinière et le foie. Le cholestérol est d'abord synthétisé à partir du foie, puis transporté dans le corps par le système sanguin sous forme de lipoprotéine dite « de basse densité » (LBD, ou de l'anglais LDL pour *low density lipoprotein*) pour remplir

Figure 4.30 Biosynthèse du cholestérol



Les calculs biliaires sont principalement constitués de cholestérol.

différentes fonctions. Il est retourné au foie sous forme de lipoprotéine dite « de haute densité » (LHD, ou de l'anglais HDL pour *high density lipoprotein*) où il sert de précurseur à d'autres stéroïdes. Une trop grande concentration de LBD (le « mauvais » cholestérol) ou une trop faible concentration de LHD (le « bon » cholestérol) dans le sang est un facteur de risque pour les maladies coronariennes, puisque le cholestérol pourrait à long terme s'accumuler dans les artères (artériosclérose). Des concentrations en LBD et en LHD respectivement inférieures à 3,5 mmol/L et supérieures à 0,9 mmol/L sont considérées comme idéales par les services de santé.

Exercice 4.8 Calculez le nombre de stéréoisomères possibles pour le lanostérol et le cholestérol.

Plusieurs personnes souffrent d'hypercholestérolémie, c'est-à-dire qu'elles ont une concentration sanguine trop élevée en cholestérol. L'alimentation n'est souvent pas un facteur déterminant et ne peut expliquer ce taux de cholestérol élevé, puisqu'une diète sévère ne corrige habituellement pas la situation. Cet excès de cholestérol est souvent attribuable à un dérèglement causant une surproduction de cholestérol biosynthétique. Plusieurs médicaments tels que la pravastatine et, plus récemment, l'atorvastatine (*voir la figure 4.31*) ont été mis au point et commercialisés pour pallier très efficacement cette surproduction. Ces composés font partie de la famille des statines et ils ont tous le même mode d'action, soit celui d'inhiber spécifiquement une enzyme participant au processus biochimique du cholestérol, la HMG-CoA réductase (*voir le complément sur la biosynthèse des isoprénoïdes dans les ressources numériques*).

Figure 4.31 Structures de deux statines : la pravastatine et l'atorvastatine

pravastatine
(Pravachol, Bristol-Myers Squibb)

atorvastatine
(Lipitor, Pfizer)

Exercice 4.9 Trouvez une similitude structurale dans les statines de la figure 4.31.

4.6.2 Acides biliaires

Les **acides biliaires** sont des stéroïdes à 24 carbones (cholanes) et ils ont un rôle primordial dans la digestion des aliments. La bile est un liquide vert-jaune produit par le foie. Elle contient des acides biliaires servant à émulsifier les lipides pour leur éventuelle absorption dans le tube intestinal. Le principal composant des acides biliaires est l'acide cholique, surtout sous forme de sels d'amides (*voir la figure 4.32, page suivante*). Les sels biliaires possèdent donc une tête polaire hydrophile et une partie non polaire hydrophobe,

Figure 4.32
Structure de l'acide cholique et des sels biliaires

R = OH, acide cholique
R = $NHCH_2CH_2SO_3^-Na^+$, sel biliaire

rappelant les caractéristiques des surfactants décrites précédemment pour les détergents. Les sels biliaires peuvent donc être perçus comme des « savons biologiques ».

4.6.3 Estrogènes, progestatifs et androgènes

La structure des **estrogènes** se caractérise par un squelette stéroïdien à 18 carbones (estrane) avec l'absence (obligatoire) du groupe méthyle angulaire en position 10. Le cycle A est souvent aromatique. Les estrogènes (du latin *oestrus* signifiant « désir sexuel ») sont sécrétés chez la majorité des mammifères femelles et produits à partir des ovaires. Ces composés sont responsables des changements physiologiques induits par les hormones de reproduction durant les cycles menstruels. Chez la femme, la production des estrogènes commence à la puberté, au cours de laquelle ils déclenchent l'apparition des caractères sexuels féminins (maturité des organes sexuels, développement des glandes mammaires, cycles menstruels). Les estrogènes provoquent aussi l'œstrus (ou période de rut) chez de nombreuses espèces animales. La production des estrogènes est interrompue pendant la gestation, durant laquelle les progestatifs sont libérés. Les principaux estrogènes sont l'estrone et l'estradiol (*voir la figure 4.33*). L'estradiol est considéré comme étant la vraie hormone sexuelle, alors que l'estrone est une forme métabolisée.

Figure 4.33
Structures de l'estradiol et de l'estrone

estradiol estrone

Les **progestatifs**, dont le cycle A n'est pas aromatique, comportent un squelette stéroïdien à 21 carbones (prégnane). La progestérone (du latin *pro* signifiant « favorisant » et de *gestare* signifiant « grossesse ») est le membre le plus important des prégnanes (*voir la figure 4.34*). La progestérone est sécrétée par les ovaires et elle prépare la muqueuse utérine

Figure 4.34
Structure de la progestérone

progestérone

pour l'implantation de l'ovule fertilisé. S'il y a fécondation, la production doit se faire tout au long de la grossesse, et elle est alors assurée par le placenta. La présence de progestérone pendant la gestation inhibe l'ovulation, ce qui cause l'infertilité durant la grossesse.

Le fait que la progestérone induise l'infertilité durant la grossesse a permis de mettre au point des progestatifs synthétiques comme contraceptifs oraux (la progestérone ne peut être utilisée oralement, puisqu'elle est fortement dégradée). La noréthindrone (*voir la figure 4.35*) a été l'un des premiers contraceptifs oraux à être mis sur le marché dans les années 1960, mais ce dernier a été abandonné en 1988. Un composé très similaire, le lévonorgestrel, est toutefois utilisé (à forte dose) depuis 1999 comme contraceptif d'urgence après un rapport sexuel non protégé ; il est communément appelé « pilule du lendemain ». Aujourd'hui, le contraceptif oral le plus souvent utilisé est une combinaison de l'éthynylestradiol et du mestranol. Le mestranol est un promédicament de l'éthynylestradiol : c'est une substance pharmacologiquement inactive, mais qui est métabolisée par le foie pour donner le métabolite actif, l'éthynylestradiol.

En 1980, la compagnie pharmaceutique Roussel-Ucalf (anciennement Hoechst, mais maintenant Sanofi-Aventis) découvre le RU-486. Ce dérivé de la noréthindrone n'est pas un contraceptif, mais plutôt un puissant abortif (avortement chimique) pouvant être utilisé dès les premières semaines de grossesse. Ce médicament agit en bloquant l'action progestative, ce qui entrave le développement embryonnaire et provoque le détachement de la muqueuse utérine. Il est implanté en France en 1988 et dans certains autres pays (États-Unis en 2000), mais son utilisation suscite la controverse dans la population (soit l'avortement comme une méthode contraceptive) et l'indignation chez les activistes pro-vie. Hoechst abandonne ce médicament en 1997. Il est encore utilisé aujourd'hui, mais principalement par les professionnels de la santé en gynécologie-obstétrique (p. ex. : grossesses à haut risque, morts fœtales). L'importation et l'utilisation du RU-486 sont toujours illégales au Canada.

Figure 4.35 Structures de la noréthindrone, de l'éthynylestradiol, du mestranol et du mifépristone (RU-486)

R = CH_3 : noréthindrone (Norlutin)
R = CH_2CH_3 : lévonorgestrel (Norlevo)

R = H : éthynylestradiol
R = CH_3 : mestranol

mifépristone
(RU-486)

Exercice 4.10 Trouvez la similitude structurale dans les composés de la figure 4.35.

Exercice 4.11 À partir du précurseur suivant, déterminez les réactifs nécessaires pour sa transformation en mestranol.

Les **androgènes** possèdent un squelette stéroïdien à 19 carbones (androstanes) et ils sont présents chez la majorité des mammifères mâles. Chez l'homme, la production des androgènes commence à la puberté et déclenche l'apparition des caractères sexuels mâles (barbe et pilosité, mue de la voie, développement musculaire, maturité des organes sexuels). Les deux principaux stéroïdes sont la testostérone (provenant des testicules) et l'androstérone (*voir la figure 4.36*). La testostérone est aussi produite par les ovaires chez la femme, mais en quantité moindre (sept à huit fois moins).

Figure 4.36
Structures de la testostérone et de l'androstérone

testostérone androstérone

Ces stéroïdes ont des effets androgène (ou virilisant) et anabolisant. Ce dernier effet cause l'augmentation de la masse musculaire et de la densité osseuse, ce qui entraîne une force et une endurance plus grandes. Les stéroïdes anabolisants ont été utilisés en médecine à des fins multiples (avec des degrés de réussite variés), notamment pour la stimulation de la croissance (enfants avec retard de croissance), la stimulation de l'appétit et l'induction de la puberté masculine (adolescents ayant un retard très important de puberté). Les stéroïdes anabolisants sont aussi utilisés par des athlètes amateurs et professionnels afin d'augmenter leurs performances et d'obtenir un net avantage sur les concurrents. Cette pratique est évidemment interdite, et les cas de dopage sont sévèrement punis (*voir la rubrique « Sur les traces de Christiane Ayotte – Une carrière vouée à la lutte contre le dopage sportif », p. 202*). À long terme, l'utilisation des stéroïdes anabolisants cause de graves problèmes de santé souvent irréversibles : infertilité, atrophie des testicules, arrêt du cycle menstruel, cancers (foie, testicules), malformations, problèmes cardiovasculaires et autres.



L'administration de stéroïdes anabolisants augmente la masse musculaire.

cheneliere.ca/chimieorganique WWW

- Les corticostéroïdes
- Les vitamines D

4.7 Eicosanoïdes

Les **eicosanoïdes** sont des lipides non saponifiables possédant un squelette de 20 carbones (d'où leur nom *eicosa* signifiant « vingt ») et provenant d'oxydations biochimiques (métabolites) de l'acide arachidonique. Ces produits d'oxydation sont subdivisés en deux classes, soit les **prostanoïdes** et les **leucotriènes**.

4.7.1 Prostanoïdes

Les **prostanoïdes** comprennent les **prostaglandines**, les **prostacyclines** et les **thromboxanes**. La transformation de l'acide arachidonique en ces eicosanoïdes est connue sous le nom de **cascade de l'acide arachidonique**.

La biosynthèse des prostaglandines, des prostacyclines et des thromboxanes à partir de l'acide arachidonique est décrite dans la figure 4.37. L'acide arachidonique est d'abord oxydé par les enzymes cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) pour conduire à la prostaglandine H_2 (PGH_2), qui est le précurseur de tous les prostanoïdes. D'autres enzymes spécifiques entrent ensuite en jeu pour convertir ce précurseur en prostaglandines, en prostacyclines et en thromboxanes respectivement.

L'existence des prostaglandines a été établie en 1935 par le physiologiste suédois **Ulf von Euler** (1905-1983), récipiendaire du prix Nobel de physiologie-médecine en 1970, qui a constaté que le sperme humain contenait des substances entraînant la contraction

Figure 4.37 Biosynthèse des prostaglandines, des prostacyclines et des thromboxanes à partir de l'acide arachidonique

acide arachidonique

cyclo-oxygénases
(COX-1 / COX-2)

PGH_2

PGE synthase

prostacycline synthase

thromboxane synthase

prostaglandine E_2
(PGE_2)
+ autres prostaglandines

prostacycline I_2
(PGI_2)

thromboxane A_2
(TXA_2)

des muscles lisses (p. ex. : les muscles utérins). Le nom « prostaglandines » a été attribué à ces substances en raison de leur provenance, la prostate, mais aujourd'hui, il est connu qu'elles sont également présentes dans une multitude de tissus humains.

Les divers prostanoïdes contiennent des caractéristiques structurales spécifiques à chaque membre. Les prostaglandines possèdent un cycle à cinq chaînons, les prostacyclines possèdent deux cycles à cinq chaînons fusionnés et les thromboxanes ont un cycle à six chaînons incorporant un atome d'oxygène. Les prostanoïdes sont désignés par un code, soit PG pour les prostaglandines, PGI pour les prostacyclines et TX pour les thromboxanes. Ce code est suivi d'une lettre désignant la distribution particulière de fonctions sur le cycle et, finalement, d'un chiffre désignant le nombre de liaisons doubles présentes.

Les prostanoïdes ont des activités biologiques très importantes. Par exemple, la PGD_2 est un vasodilatateur et elle inhibe l'agrégation des plaquettes sanguines (anticoagulant). La PGE_2, produite par les reins, la rate et le cœur, est à l'origine de la fièvre. C'est aussi un vasodilatateur et un inhibiteur de plaquettes. Elle favorise la contraction de l'utérus

et diminue la formation des leucotriènes (inhibiteur de la 5-lipoxygénase, *voir la section 4.7, p. 198*). La PGF_2 est un puissant vasoconstricteur et un bronchoconstricteur, et elle induit la contraction des muscles lisses (notamment l'utérus). Les prostacyclines inhibent l'agrégation des plaquettes sanguines (anticoagulant), sont des dilatateurs pour les muscles lisses et font diminuer la pression artérielle en inhibant la vasoconstriction des artères. Les thromboxanes possèdent des propriétés inverses des prostacyclines, puisqu'ils provoquent la contraction des muscles lisses, favorisent l'agrégation des plaquettes sanguines et font augmenter la pression artérielle.

La PGE_2 participe également à la production et à la sécrétion de mucus protégeant les parois internes de l'estomac ; elle réfrène aussi la production d'acide chlorhydrique. Ce rôle de protection permet donc la digestion des aliments sans que les parois du système digestif soient endommagées par les conditions très acides.

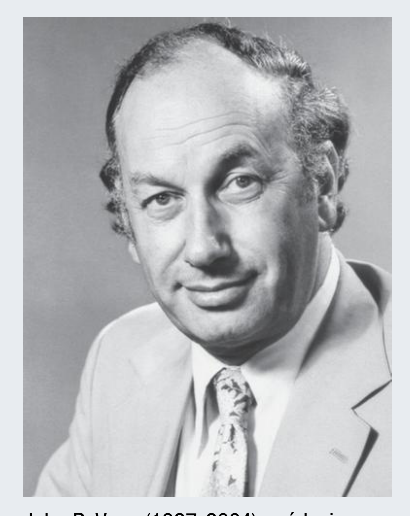
cheneliere.ca/chimieorganique WWW
› Leucotriènes

Les cyclo-oxygénases-1 (COX-1) participent en permanence à de nombreux mécanismes d'actions entraînant la production normale de prostanoïdes ; elles contribuent au bon fonctionnement de l'organisme si elles sont bien régulées. Toutefois, sous l'effet d'un traumatisme (p. ex. : une blessure) ou d'une agression extérieure, le système immunitaire réagit très rapidement à ce stimulus en activant la cascade de l'acide arachidonique afin d'obtenir un surplus de prostaglandines (provoquant inflammation, fièvre et douleurs) et de thromboxanes (pour l'agrégation des plaquettes sanguines et la coagulation du sang). L'augmentation de l'activité (ou surexpression) des cyclo-oxygénases-2 (COX-2) est généralement associée au processus d'inflammation causé par un surplus de prostaglandines.

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Les médicaments anti-inflammatoires

Il y a plus de cent ans, l'aspirine (acide acétylsalicylique) voyait le jour (découverte en 1899 par la compagnie Bayer). Ce médicament est encore très utilisé de nos jours. L'efficacité de l'aspirine pour apaiser la douleur, combattre la fièvre et diminuer l'inflammation n'est plus à démontrer. Bien que des milliards de personnes aient depuis bénéficié de ses effets, son mode d'action lié aux prostanoïdes n'a été compris que récemment. En 1969, le docteur **John R. Vane** (1927-2004) et ses collaborateurs (Collège royal des chirurgiens de Londres) découvrent que l'aspirine inhibe la production de prostaglandines, et que celles-ci sont directement impliquées dans les réactions d'inflammation. Par contre, la découverte des cyclo-oxygénases-2 (COX-2) en 1990 et leur présence exclusive dans les tissus lésés ont permis d'affirmer que seules les COX-2 étaient directement liées aux inflammations. Ce n'est aussi que plus tard que les chercheurs ont découvert que l'aspirine inhibait à la fois les COX-1 et les COX-2. L'utilisation de l'aspirine a donc pour effet de faire diminuer l'inflammation et la douleur, en plus d'inhiber l'agrégation des plaquettes sanguines pour la coagulation du sang. Cette dernière propriété est souvent mise à profit, notamment pour éviter la formation de caillots et diminuer les risques de thrombose après un infarctus. L'un des effets indésirables de l'aspirine est toutefois l'inhibition des prostaglandines responsables de la production de mucus protégeant les cellules de la paroi stomacale.


John R. Vane (1927-2004), médecin anglais, corécipiendaire du prix Nobel de physiologie-médecine en 1982 pour ses travaux sur l'action de l'aspirine.

L'utilisation de l'aspirine sur une base régulière peut donc causer de l'irritation, voire la formation d'ulcères dans l'estomac et le duodénum.

L'aspirine fait partie des **a**nti-**i**nflammatoires **n**on **s**téroïdiens (*voir la figure ci-après*), d'où l'abréviation AINS (en comparaison, la cortisone est un anti-inflammatoire stéroïdien). Plusieurs autres classes d'AINS sont connues, dont les « profènes », notamment l'ibuprofène. Ces AINS classiques sont tous des inhibiteurs non sélectifs des COX-1 et des COX-2, et ils sont utilisés pour soulager plusieurs maux, notamment l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde, les douleurs menstruelles, les douleurs musculaires et articulaires, les tendinites, les bursites, etc.

acide acétylsalicylique
(Aspirine, Bayer)

ibuprofène (Advil, Pfizer)

Depuis une vingtaine d'années, plusieurs laboratoires pharmaceutiques de recherche se sont penchés sur le développement d'AINS inhibiteurs sélectifs de la COX-2, et ce, dans le but de pouvoir traiter les maladies inflammatoires sans avoir les effets secondaires indésirables inhérents aux AINS classiques. En 1999, le rofécoxib (Vioxx), une molécule découverte par le groupe de recherche pharmaceutique de Merck Frosst à Pointe-Claire (Montréal), est introduit sur le marché américain. La compagnie Pfizer en fait de même en 2001 avec le valdécoxib (Bextra), et peu de temps après avec le célécoxib (Celebrex) (*voir les structures ci-dessous*). Ces composés de la famille des « coxibs » ne sont toutefois pas sans effets secondaires. Il semblerait que les « coxibs » permettent une diminution du taux de prostaglandines en faveur d'une augmentation de thromboxanes, augmentant ainsi les chances de former des caillots (thrombus) et de provoquer des infarctus cardiaques. Le Vioxx a d'ailleurs été retiré du marché en 2004 en raison des risques importants à long terme pour les patients présentant des problèmes cardiaques.

rofécoxib
(Vioxx, Merck Frosst)

valdécoxib
(Bextra, Pfizer)

célécoxib
(Celebrex, Pfizer)

SUR LES TRACES DE CHRISTIANE AYOTTE

Une carrière vouée à la lutte contre le dopage sportif

Dans les années 1970, les athlètes féminines de l'Allemagne de l'Est, avec leurs corps sculpturaux et leurs voix caverneuses, gagnaient beaucoup plus que leur part normale de médailles olympiques. Après la chute du mur de Berlin (1989), le dopage systématique de ces athlètes à l'aide de stéroïdes anabolisants fut mis au jour, mais ce constat n'était en fait que la pointe de l'iceberg.

Christiane Ayotte commence à cette même période son parcours à l'Université de Montréal. Elle termine d'abord en 1983 un doctorat en chimie physico-organique sous la supervision du professeur Denis Gravel, puis entreprend un stage postdoctoral à l'Institut national de la recherche scientifique (INRS-Santé) sur la détection des contaminants environnementaux. C'est au cours de ce stage que le monde du dopage va croiser son chemin.

Vers 1980, les performances de plus en plus surhumaines des athlètes olympiques incitent les autorités canadiennes à demander au laboratoire où travaille Christiane Ayotte de concevoir des outils de dépistage pour les Jeux olympiques de Los Angeles de 1984. Mme Ayotte met alors au point des méthodes de détection pour les métabolites urinaires des stéroïdes anabolisants. À cette époque, le stanozolol et la nandrolone sont des stéroïdes très utilisés (*voir la figure ci-dessous*). Plusieurs athlètes ont par la suite obtenu des tests antidopage positifs, dont le cas mémorable du sprinter canadien Ben Johnson (stanozolol) à Séoul en 1988.

Ces méthodes d'analyse n'ont toutefois pas réussi à diminuer la tricherie, puisque plusieurs autres drogues ont par la suite été mises au point afin d'augmenter les performances athlétiques, mais tout en déjouant ou en contournant les tests de dépistage (hormones de croissance; nouveaux stéroïdes; drogues pour augmenter l'apport d'oxygène, accroître la concentration, endurer la douleur, etc.). À cette panoplie de nouveaux moyens se sont en plus ajoutées des substances pour masquer la prise de certaines drogues illicites ou pour favoriser leur élimination de l'organisme. Dans son autobiographie, le coureur canadien Bruny Surin (médaillé d'or à Atlanta en 1996) résume le fléau en ces quelques mots: « Le sport est gangrené par le dopage. »

Mme Ayotte est professeure à l'INRS et directrice du laboratoire de contrôle du dopage depuis 1991. En 1999, elle a participé à la mise sur pied de l'Agence mondiale antidopage (AMA) et elle a joué un rôle quant à la décision de cet organisme d'installer son siège social à Montréal. Mme Ayotte a obtenu plusieurs titres honorifiques, dont celui de « Scientifique de l'année » en 1999 par les chroniqueurs de l'émission *Les années lumière* à Radio-Canada. Elle a de plus été reconnue « Femmes à l'honneur » en 2000 par la Chambre de commerce du Montréal métropolitain et nommée au Cercle d'excellence de l'Université du Québec. L'implication de Mme Ayotte contre le dopage sportif lui a aussi valu la médaille d'honneur de l'Association médicale canadienne en 2006. Plus récemment, le Centre canadien pour l'éthique dans le sport a rendu hommage à Mme Ayotte le 2 avril 2012 lors de la célébration du 20e anniversaire de la création de l'AMA à Ottawa pour sa contribution à la lutte contre le dopage sur la scène nationale et internationale.

L'expertise de Christiane Ayotte est aujourd'hui reconnue auprès d'une myriade d'organisations sportives nationales et internationales. Le laboratoire de l'INRS est le seul laboratoire canadien (le deuxième en importance au monde) accrédité par l'AMA et il a effectué les analyses durant les Jeux olympiques d'hiver de 2010 à Vancouver.

Admirée et crainte, Christiane Ayotte continue son combat contre le dopage de ces athlètes qui, trop souvent, sont entraînés dans cet engrenage dont ils ne peuvent plus se dégager.

OH
HN
N
H
H
H
H
stanozolol

OH
O
H
H
H
H
nandrolone

RÉSUMÉ

Les lipides se caractérisent par leur insolubilité dans l'eau (ou leur plus grande solubilité dans les solvants organiques) et n'ont pas d'éléments structurels communs (section 4.1).

Lipides

Lipides saponifiables	Lipides non saponifiables
• Triglycérides	• Terpènes
• Cires	• Stéroïdes
• Phospholipides	• Eicosanoïdes
• Sphingolipides	

Triglycérides (section 4.2.1)

$H_2C—O—C(=O)—R$
$HC—O—C(=O)—R'$
$H_2C—O—C(=O)—R''$

Triglycéride simple : R = R′ = R″
Triglycéride mixte : R ≠ R′ ou R″

R, R′, R″ : • chaînes entre 4 et 28 carbones,
• saturées ou insaturées,
• non ramifiées

Glycérophospholipides (section 4.2.2)

$R—C(=O)—O—{}^1CH_2$
$R'—C(=O)—O—{}^2CH$
${}^3H_2C—O—P(=O)(O^-)—O—R''$

Configuration L

Partie polaire

Partie non polaire

R et R′ = longues chaînes carbonées

$R'' = CH_2—CH_2—\overset{+}{N}(CH_3)_3$: phosphatidylcholines (lécithines)

$R'' = CH_2—CH_2—\overset{+}{N}H_3$: phosphatidyléthanolamines (céphalines)

$R'' = CH_2—CH(COOH)—\overset{+}{N}H_3$: phosphatidylsérines

Sphingolipides (section 4.2.2)

OH, O, R, NH, R′, O

Sphingolipides

Acide gras

R = H : céramides

R = mono, polysaccharides : glycosphingolipides

$R = —P(=O)(O^-)—O—CH_2—CH_2—\overset{+}{N}(CH_3)_2—CH_3$: sphingomyélines

Réactions des triglycérides (section 4.3)

Triglycéride de départ :

$$H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$$
$$HC-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$$
$$H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$$

CH_3OH, H^+ (transestérification) → H_2C-OH / $HC-OH$ / H_2C-OH

$$+\ 3\ CH_3O-C(=O)-(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$$

H_3O^+, H_2O (hydrolyse acide) → H_2C-OH / $HC-OH$ / H_2C-OH

$$+\ 3\ HO-C(=O)-(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$$

OH^-, H_2O (saponification) → H_2C-OH / $HC-OH$ / H_2C-OH

$$+\ 3\ {}^-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$$

(savon → micelles)

H_2, Ni (hydrogénation) →

$$H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3$$
$$HC-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3$$
$$H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3$$

I_2, Ni (addition de I_2) →

$$H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(I)-CH(I)-(CH_2)_8-CH_3$$
$$HC-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(I)-CH(I)-(CH_2)_8-CH_3$$
$$H_2C-O-C(=O)-(CH_2)_8-CH(I)-CH(I)-(CH_2)_8-CH_3$$

H_2, $Cu(Cr_2O_3)$ haute pression (hydrogénolyse) → H_2C-OH / $HC-OH$ / H_2C-OH

$$+\ 3\ HOH_2C-(CH_2)_8-CH(H)-CH(H)-(CH_2)_8-CH_3$$

Terpènes (section 4.5)

Ils sont constitués d'unités isopréniques et classés selon le nombre d'unités les constituant.

Tête

Queue

Unité isoprène

Arrangements d'unités isoprènes (T-Q, T-T, Q-Q) (règle de l'isoprène)

- Monoterpènes (2 unités, 10 C)
- Sesquiterpènes (3 unités, 15 C)
- Diterpènes (4 unités, 20 C)
- Triterpènes (6 unités, 30 C)
- Tétraterpènes (8 unités, 40C)
- Polyterpènes → latex, caoutchouc

La biosynthèse des terpènes est aujourd'hui bien connue, et leur précurseur commun est l'acide mévalonique.

Stéroïdes (section 4.6)

La structure de base des stéroïdes est un système tétracyclique composé de la fusion de quatre cycles (A, B, C et D).

Squelettes stéroïdiens

- Cholestanes (27 C)
- Cholanes (24 C)
- Pregnanes (21 C)
- Androstanes (19 C)
- Estranes (18 C)

La biosynthèse des stéroïdes se fait à partir de l'acide mévalonique pour donner le squalène. La cyclisation du squalène conduit au premier stéroïde, le lanostérol, pour finalement aboutir au cholestérol. Le cholestérol est le précurseur de tous les autres stéroïdes. La vitamine D_3, ou cholécalciférol, est fabriquée à partir du cholestérol et de la lumière solaire.

Eicosanoïdes (section 4.7)

Les eicosanoïdes sont des lipides non saponifiables possédant un squelette de 20 carbones et provenant d'oxydations biochimiques de l'acide arachidonique. Ils sont subdivisés en deux classes, soit les prostanoïdes (prostacyclines, prostaglandines, thromboxanes) et les leucotriènes.

acide arachidonique

Cyclo-oxygénases (COX-1 / COX-2) → PGH_2 → Prostaglandines, Prostacyclines, Thromboxanes

5-lipoxygénase → HPETE → Leucotriènes (A_4, B_4, C_4, D_4, E_4)

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES



Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de classer les lipides selon leur réaction à l'hydrolyse basique (saponifiables et non saponifiables) ;
- de différencier les types de lipides saponifiables (triglycérides, phospholipides, sphingolipides, cires) d'après leurs caractéristiques structurales ;
- de définir acide gras, triglycéride simple, triglycéride mixte ;
- d'utiliser les codes décrivant le nombre de carbones, le nombre de liaisons doubles carbone-carbone et la position de la liaison double la plus éloignée du groupement carbonyle des acides gras ;
- de nommer un triglycéride et une cire selon les règles standard de nomenclature ;
- d'expliquer les différences d'état physique entre une huile et une graisse ;
- de prévoir l'effet du nombre de liaisons doubles carbone-carbone sur l'état physique d'un triglycéride ;
- de prévoir la nature des produits obtenus ainsi que les conditions expérimentales nécessaires au cours des réactions suivantes sur les lipides saponifiables :
  - hydrolyse acide,
  - hydrolyse basique (saponification),
  - hydrogénation,
  - hydrogénolyse ;
- de définir et de calculer l'indice de saponification et l'indice d'iode des triglycérides ;
- de définir et d'utiliser les termes suivants : savon, amphiphile, micelle, surfactant, détergent ;
- d'illustrer le mode d'action des savons et des détergents ;
- de décrire les avantages en eau dure des détergents par rapport aux savons ;
- de décrire et de reconnaître les différences structurales entre les détergents anioniques, cationiques, neutres et amphotériques ;
- de concevoir (séquence des étapes et conditions réactionnelles de chacune) la synthèse d'un détergent de type alkylbenzènesulfonate à chaîne droite à partir du benzène ;
- de différencier les types de lipides non saponifiables (terpènes, stéroïdes, eicosanoïdes) d'après leurs caractéristiques structurales ;
- de définir la nature d'une unité isoprène ;
- de classer un terpène selon le nombre d'unités isoprènes qu'il contient ;
- de déterminer les unités isoprènes et le type d'arrangement entre elles dans un terpène ;
- de reconnaître la structure tétracyclique générale de base des stéroïdes ;
- de reconnaître les principaux squelettes stéroïdiens selon leur nombre de carbones et le système de numérotation qui leur est attribué ;
- de reconnaître la structure des vitamines D par rapport au squelette stéroïdien standard ;
- de reconnaître la structure des eicosanoïdes, soit les prostaglandines, les prostacyclines, les thromboxanes et les leucotriènes.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Lipides saponifiables

4.12 À l'aide du tableau 4.1 (*voir p. 171*) et du complément sur les cires (*voir les ressources numériques, au <www.cheneliere.ca/chimieorganique>*), déterminez la structure des composés suivants.
a) palmitate de potassium
b) oléate de calcium
c) triarachidine
d) γ-linolénate d'éthyle
e) 1-caprylyl-2-myristyl-3-caproyl-sn-glycérol
f) arachidate de lauryle

4.13 Parmi les composés mentionnés dans le problème précédent :
a) lesquels sont des savons ?
b) lequel est un triglycéride simple ?
c) lequel est une cire ?

4.14 Écrivez les équations de la saponification, de l'hydrogénation et de l'hydrogénolyse des triglycérides suivants.
a) trihexadécanoate de glycéryle
b) trioléate de glycéryle

4.15 Au temps de l'Italie fasciste, sous le règne de Mussolini, l'huile de ricin (en anglais, *castor oil*) était utilisée comme moyen de torture. Les fascistes forçaient les adversaires politiques et les citoyens récalcitrants à ingérer de fortes doses d'huile de ricin en public. Étant donné que cette huile provoque rapidement de violentes diarrhées (pouvant même être mortelles), son utilisation avait pour but l'humiliation.

Le principal acide gras constituant les triglycérides de cette huile est l'acide ricinoléique. Cet acide gras est un C_{18} oméga-9 possédant une fonction alcool en position 12 de configuration *R*.

a) Dessinez la structure de l'acide ricinoléique.
b) Dessinez la structure de l'acide ricinélaïdique, sachant que celui-ci est l'isomère *trans* de l'acide oléique.
c) La réaction de l'acide ricinoléique avec le $KMnO_4$ concentré à chaud conduit à un acide dicarboxylique à neuf carbones, l'acide azélaïque, qui est utilisé pour le traitement de l'acné. Déterminez la structure de ce diacide.

4.16 L'un des esters responsables de l'apparence de la surface des feuilles d'un rhododendron est l'oléate d'oléyle.

a) Quelle est sa structure ?
b) Décrivez les produits obtenus par l'hydrogénolyse de ce composé.
c) Décrivez les produits de la réaction avec l'aluminohydrure de lithium dans l'éther anhydre, suivie d'une hydrolyse acide.
d) Décrivez une préparation de cette cire en utilisant exclusivement de l'acide oléique.

4.17 (Pour effectuer ce problème, consultez le complément sur les cires dans les ressources numériques, au <www.cheneliere.ca/chimieorganique>.) Une extraction des matières graisseuses présentes à la surface des feuilles d'une plante inconnue permet d'isoler une cire de formule $C_{46}H_{92}O_2$. L'hydrolyse acide de cette cire crée, entre autres, un acide carboxylique dont la structure est identique à celle obtenue par hydrogénation de l'acide arachidonique. Sachant que les molécules de cette cire ne contiennent aucune ramification, dessinez la structure de la cire inconnue.

4.18 Calculez l'indice de saponification et l'indice d'iode des triglycérides suivants.

a) trilinoléate de glycéryle
b) trioctadécanoate de glycéryle

4.19 L'anandamide est un dérivé amide de l'acide arachidonique. Il peut être préparé à partir du chlorure d'arachidonoyle et de l'éthanolamine (2-aminoéthanol). Présent dans le cerveau (chez les humains et les animaux), l'anandamide est un neurotransmetteur agissant sur les récepteurs du Δ_9-tétrahydrocannabinol (au même titre que le THC, le composé actif du cannabis) et il participe au processus de contrôle de la douleur. Quelle est la structure de l'anandamide ?


Plant de cannabis

4.20 (Pour effectuer ce problème, consultez le complément sur les cires dans les ressources numériques, au <www.cheneliere.ca/chimieorganique>.) Les cires ne sont pas très communes dans le monde microbien, mais certaines sortes de mycobactéries, dont l'espèce *Mycobacterium tuberculosis*, en produisent. Les mycoserosates sont des cires dont l'hydrolyse produit un pithiocérol, dont la structure est illustrée ci-dessous.

OH OH OCH_3 $C_{21}H_{43}$ CH_3

a) Sachant que cette hydrolyse génère également deux moles d'acide 2,4-diméthyloctadécanoïque, combien de stéréoisomères la cire originale possède-t-elle ?
b) Que produit la réaction du pithiocérol avec l'éthanal, en milieu acide ?
c) Que produit la réaction du pithiocérol avec un excès d'anhydride éthanoïque, en présence de pyridine ?

4.21 Le biodiesel est un carburant synthétisé par transestérification d'une huile végétale (habituellement, l'huile de tournesol, de soya ou de colza) avec du méthanol en milieu basique, créant des esters méthylés d'acides gras et du glycérol. Sachant que l'acide linoléique est le résidu d'acide gras prépondérant dans les huiles végétales utilisées, quelle sera la structure du principal constituant du biodiesel ?

4.22 Le facteur d'activation des plaquettes sanguines (PAF) a été découvert en 1970 par l'immunologiste français **Jacques Benveniste** (1935-2004). C'est un phospholipide de type 1-alkyl-2-acétyl-glycérophosphocholine. La synthèse des PAF se fait à partir d'un dérivé phospholipide de type 1-alkyl-2-arachidonyl-glycérophosphocholine, et pour lequel la partie « arachidonyl » a été remplacée par un groupe acétyle. La formation des PAF entraîne donc une libération d'acide arachidonique et l'activation de la cascade de l'acide arachidonique. Le PAF intervient dans la régulation de l'agrégation plaquettaire. Il peut aussi provoquer une réaction inflammatoire aiguë par l'appel d'eicosanoïdes (prostaglandines, thromboxanes et leucotriènes).

R = chaîne d'acide gras
Facteur d'activation des plaquettes sanguines
(PAF)

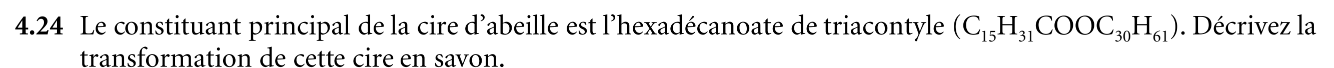
a) Quelle est la configuration absolue du carbone stéréogénique de la molécule ?
b) Décrivez les produits obtenus lorsque ce composé est soumis à une hydrolyse acide.

4.23 L'huile de tung, appelée aussi « huile de noix » ou « huile de bois de Chine », est extraite des amandes de l'arbre de tung (ancien mot chinois signifiant « cœur ») et a longtemps été employée en Chine pour colmater les fissures dans les coques de bateaux. Marco Polo en vanta d'ailleurs les mérites au XIIIe siècle. Aujourd'hui, elle est utilisée dans les encres à séchage rapide et comme scellant pour les bois d'intérieur.



Cette huile est constituée à 44 % d'acide α-éléostéarique (acide (9*E*,11*E*,13*Z*)-octadéca-9,11,13-triénoïque) et à 32 % d'acide β-éléostéarique (acide (9*E*,11*E*,13*E*)-octadéca-9,11,13-triénoïque).

a) Quelle est la structure de l'acide α-éléostéarique ?
b) Quel est l'indice d'iode de l'acide α-éléostéarique ? Quel est le lien entre cette valeur et le fait que cette huile soit dite « siccative » ?
c) Les deux sortes d'acides éléostéariques ont-elles le même indice d'iode ? Ont-elles le même indice de saponification ?
d) Quelle est la relation isomérique entre les deux formes d'acide éléostéarique ?
e) Que donnerait comme produit l'hydrogénation, en présence d'un catalyseur de nickel, de l'acide α-éléostéarique ?



4.24 Le constituant principal de la cire d'abeille est l'hexadécanoate de triacontyle ($C_{15}H_{31}COOC_{30}H_{61}$). Décrivez la transformation de cette cire en savon.

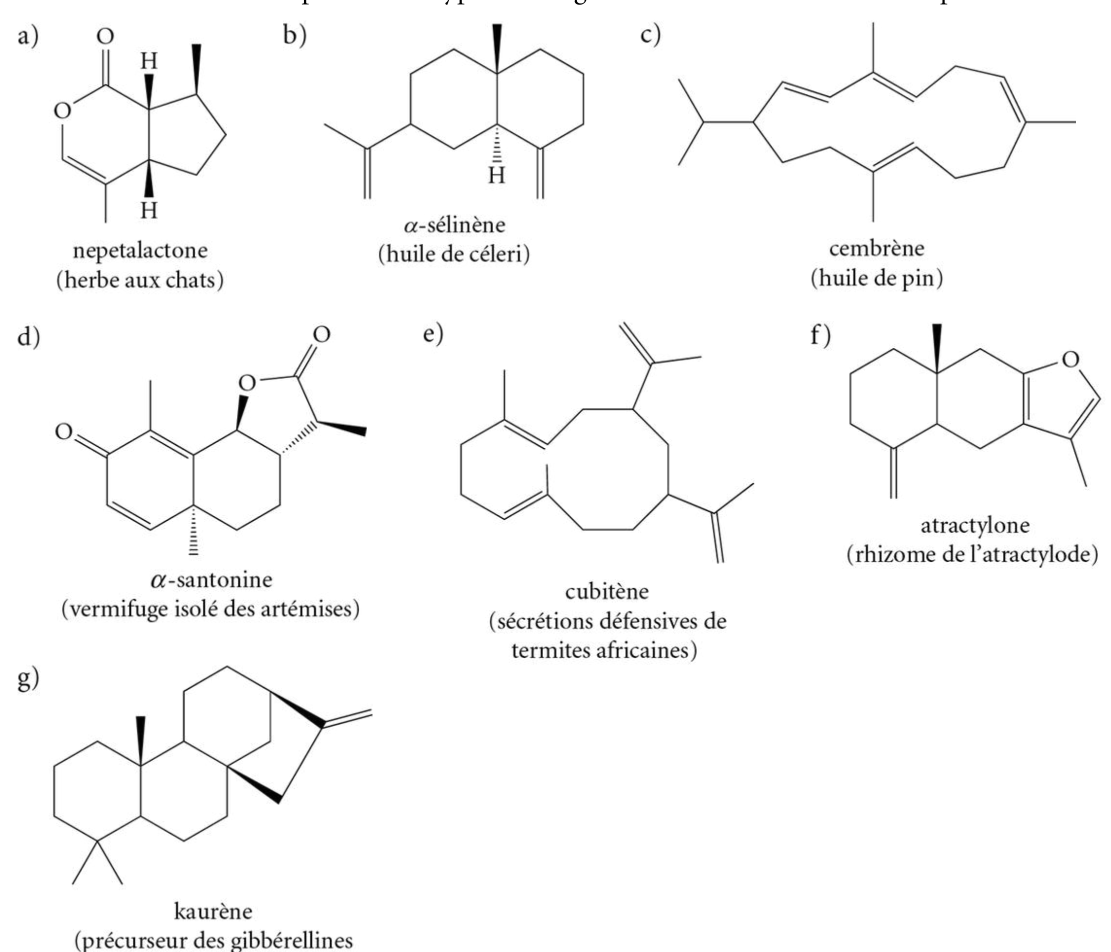
4.25 En utilisant les réactions illustrées dans la figure 4.22 (*voir p. 189*), écrivez les équations de la préparation d'un détergent alkylbenzènesulfonate en partant du benzène et du dodéc-1-ène comme seuls composés organiques.

Lipides non saponifiables

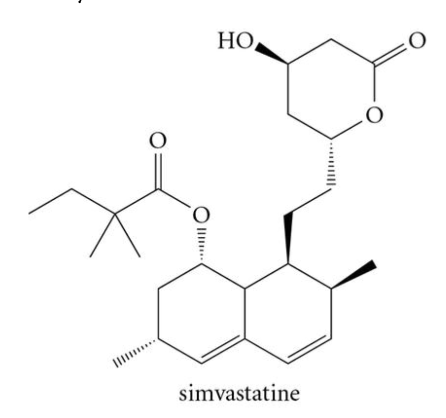
4.26 **Problème à indices** Le myrcène est un terpène présent dans la cire des fruits de laurier. Déterminez sa structure grâce aux indices fournis ci-dessous. Pour chaque indice, expliquez l'information que vous en avez tirée. Écrivez toutes les étapes du raisonnement menant à votre réponse.

1) Le myrcène a pour formule $C_{10}H_{16}$.
2) Le myrcène ne réagit pas avec l'hydrogène en présence du catalyseur de Lindlar.
3) Une mole de myrcène réagit avec trois moles d'hydrogène en présence d'un catalyseur de nickel, produisant du 2,6-diméthyloctane.
4) L'ozonolyse réductrice d'une mole de myrcène crée deux moles de méthanal, une mole de propanone et une mole d'un composé à cinq carbones contenant deux fonctions aldéhydes et une fonction cétone.

4.27 Déterminez les unités isoprènes et le type d'arrangement de ces unités dans les terpènes suivants.



4.28 La simvastatine est un inhibiteur de l'enzyme (3-hydroxy-3-méthylglutaryl coenzyme A réductase, ou HMG-CoA réductase) participant à la biosynthèse du cholestérol. Sa structure est représentée ci-dessous.



a) Combien y a-t-il de carbones stéréogéniques dans la simvastatine ?
b) Quelle est la configuration absolue (*R* ou *S*) de chacun de ces carbones stéréogéniques, si cette configuration est connue ?
c) Quels sont les produits d'une saponification de la simvastatine ?
d) Quels sont les produits d'une réaction de la simvastatine avec de l'hydrogène et le catalyseur d'Adkins, à haute température et sous pression élevée ?
e) Quelles sont les bandes d'absorption présentes dans la région 4000-1500 cm^{-1} du spectre infrarouge de la simvastatine ?

4.29 Parmi les composés suivants, repérez :

A B C

D E F

G H

a) une prostacycline ;
b) un leucotriène (*consultez le complément sur les leucotriènes dans les ressources numériques, au <www.cheneliere.ca/chimieorganique>*) ;
c) un stéroïde dont la jonction des cycles A et B est *cis* ;
d) un stéroïde dont la jonction des cycles A et B est *trans* ;
e) un stéroïde dont le groupement méthyle en position 19 est absent ;
f) un thromboxane ;
g) un stéroïde dont la position 17 n'est pas oxydée ;
h) les prostanoïdes contenant une seule liaison double carbone-carbone ;
i) une vitamine D (*consultez le complément sur les vitamines D dans les ressources numériques, au <www.cheneliere.ca/chimieorganique>*).

Exercices d'intégration

4.30 Déterminez les produits obtenus dans les réactions suivantes.

a) Le cholestérol avec l'iodure de méthyle (CH_3I) en milieu basique (OH^-).

b) L'éther méthylique du cholestérol avec BH_3, suivi de H_2O_2/OH^-.

c) L'androstérone avec l'anhydride acétique en présence de pyridine, puis avec l'éthylèneglycol en présence d'acide sulfurique catalytique.

d) L'estrone avec le $NaBH_4$, suivie d'une hydrolyse acide (H_3O^+, H_2O).

4.31 La digoxine et la digitoxine sont deux glycosides cardiotoniques obtenus à partir d'extrait de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*) et utilisés pour traiter l'insuffisance cardiaque. La digoxine est commercialisée au Canada sous le nom Lanoxin.

R = H : digitoxine
R = OH : digoxine

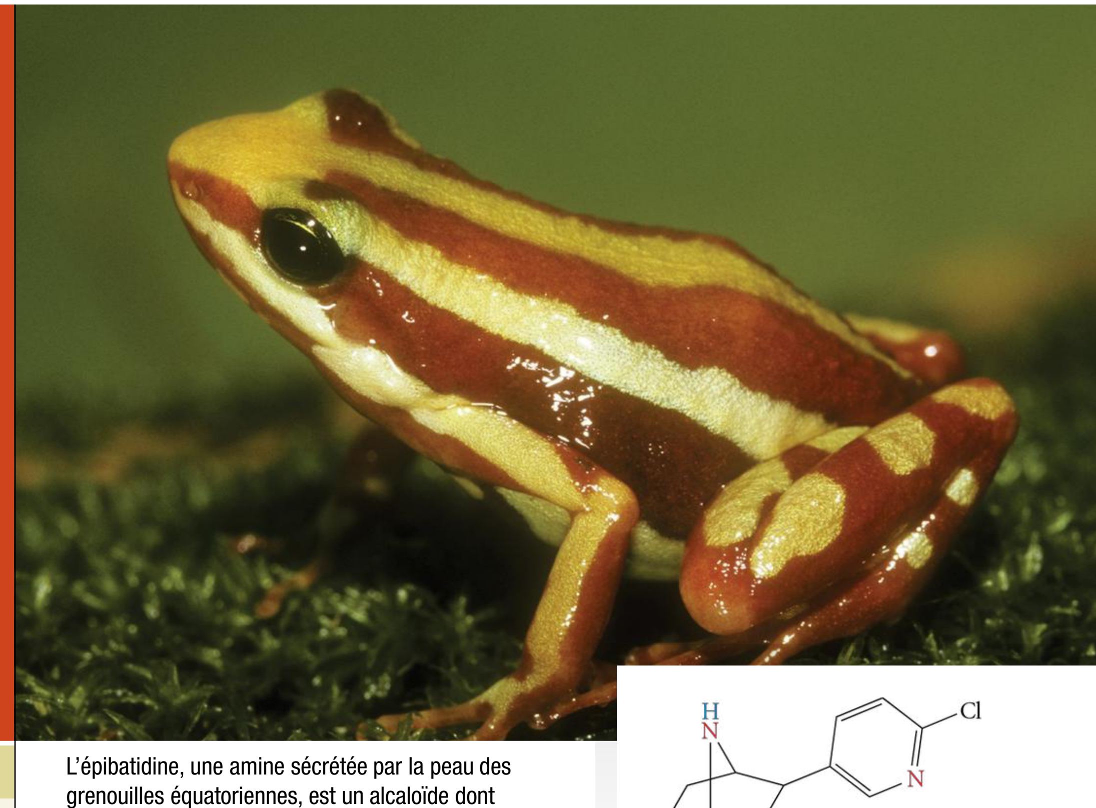
a) Déterminez le nombre de carbones stéréogéniques dans la digoxine.

b) Déterminez les types de liens glycosidiques dans la digoxine.

c) Que produit l'oxydation par le réactif de Jones de la partie aglycone de la digitoxine ?

d) Que crée l'hydrolyse basique de la digoxine ?

5 Amines



L'épibatidine, une amine sécrétée par la peau des grenouilles équatoriennes, est un alcaloïde dont les propriétés analgésiques sont beaucoup plus puissantes que la morphine.

Éléments de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines, glucides.
- Appliquer les règles de la nomenclature à des composés organiques simples.
- Concevoir théoriquement des méthodes de synthèse de composés organiques simples à partir de produits donnés.

cheneliere.ca/chimieorganique 

› Mots clés

Lire. Parler. Agir. Penser. Ressentir. Aimer. Chaque instant de la vie, le corps doit traiter une quantité phénoménale d'informations au moyen de messagers chimiques dont plusieurs sont des amines, notamment la **sérotonine**, jouant entre autres un rôle dans le cycle du sommeil, ou l'**acétylcholine**, participant notamment au processus de la mémoire et de l'apprentissage. L'**adrénaline**, une hormone sécrétée en situation de stress, et la **2-phényléthanamine**, une amphétamine naturelle sécrétée au moment d'un coup de foudre, sont d'autres exemples d'amines. Plusieurs amines possèdent des propriétés pharmacologiques des plus diverses. Par exemple, la **morphine**, un constituant des graines de pavot, est un analgésique, alors que la **mescaline** est une drogue hallucinogène. Ce chapitre permettra de comprendre les propriétés physiques des amines et d'approfondir leur réactivité dans diverses réactions courantes.

NH_2

2-phényléthanamine

OH
HO
H
N
HO

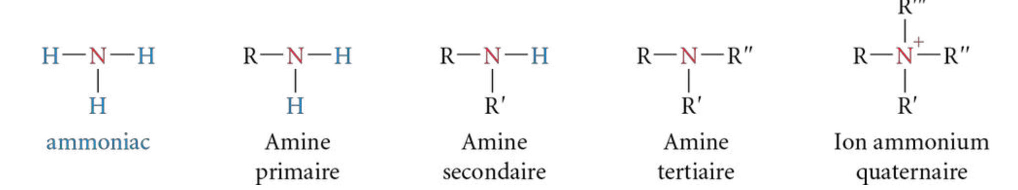
adrénaline

5.1 Classification et nomenclature des amines

5.1.1 Classification des amines

Une **amine** est un composé organique dérivé de l'ammoniac (NH_3) dans lequel au moins un des atomes d'hydrogène a été remplacé par un groupe R alkyle (amine aliphatique) ou aryle (amine aromatique). Les amines sont classées en trois catégories selon le nombre de groupements alkyles liés à l'hétéroatome N. Ainsi, une **amine primaire** porte un seul groupement R, une **amine secondaire** porte deux groupements R et une **amine tertiaire** porte trois groupements R (*voir la figure 5.1*). Dans le cas où un quatrième groupe est présent sur l'atome d'azote, un **ion ammonium quaternaire** (parfois appelé **amine quaternaire**) est obtenu. Les groupes R, R′, R″ et R‴ de ces molécules peuvent être identiques ou différents les uns des autres.

Figure 5.1
Classification des amines



La classification des amines dépend ainsi du nombre de carbones directement liés à l'atome d'azote. Cette classification est différente de celle des alcools ou des dérivés halogénés : leur classement dépend plutôt du nombre de carbones liés au carbone portant l'hétéroatome. Par exemple, le remplacement du groupement hydroxyle d'un alcool secondaire ou de l'atome d'halogène d'un dérivé halogéné secondaire par un groupement —NH_2 crée une amine primaire (*voir la figure 5.2*).

Figure 5.2
Distinctions dans les modes de classification de quelques fonctions contenant des hétéroatomes





L'opium, la sève asséchée du pavot, est la source de la morphine, un alcaloïde.

Un **hétérocycle azoté** est une molécule comportant au moins un cycle, aromatique ou non, et contenant au moins un atome d'azote à l'intérieur du cycle. Les **alcaloïdes** sont des hétérocycles azotés naturels qui proviennent principalement des plantes, des champignons et parfois d'animaux ; ils possèdent des propriétés pharmacologiques très diversifiées (*voir la rubrique « Chroniques d'une molécule – Les plantes qui tuent », p. 216*).

Exercice 5.1 Pour chaque composé ci-dessous, déterminez la classe (primaire, secondaire, tertiaire ou ion ammonium quaternaire) et le type d'amine (aliphatique ou aromatique). Dans le cas où l'amine est un hétérocycle, précisez-le.

a) NH_2 b) H N c) N d) $\overset{+}{N}$

5.1.2 Nomenclature des amines

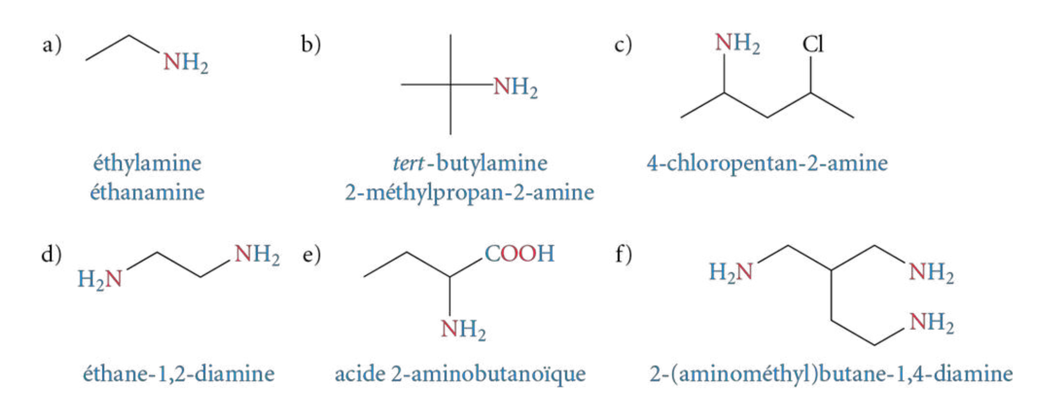
Selon leur classe et leur degré de complexité, il existe plusieurs façons de nommer les amines. Quelques méthodes acceptées par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) seront présentées pour les différentes classes d'amines.

REMARQUE

Le suffixe « -azane » au lieu de « -amine » est également recommandé par l'UICPA, mais son usage est très peu fréquent.

Pour les amines primaires dont la ramification n'est pas trop complexe, le suffixe « -amine » est ajouté au nom de la ramification (se terminant par « -yl ») (*voir la figure 5.3 a et b*). Une autre possibilité est d'ajouter le suffixe « -amine » au nom de la chaîne principale de l'alcane correspondant (se terminant par « -ane »). Le « e » de la chaîne principale est éludé (pour des raisons d'euphonie), mais il demeure lorsqu'un préfixe multiplicatif (« di- », « tri- ») est utilisé dans le cas des polyamines (*voir la figure 5.3 a à d*). Finalement, si la fonction amine n'est pas prioritaire ou si elle fait partie d'une ramification ne pouvant être incluse dans la chaîne principale, la fonction amine est alors considérée comme une ramification de type amino (*voir la figure 5.3 e et f*). La fonction amine a priorité sur les fonctions alcène et alcyne, mais pas sur la fonction alcool.

Figure 5.3
Nomenclature de quelques amines primaires



Pour les amines aromatiques primaires dans lesquelles la fonction amine est prioritaire, les noms « aniline » et « toluidine » sont acceptés. Dans les cas où la fonction amine n'est pas prioritaire ou si elle est en présence d'une polyamine aromatique, les règles mentionnées précédemment sont suivies (*voir la figure 5.4*).

Figure 5.4
Nomenclature de quelques amines aromatiques primaires

NH_2 NH_2 NH_2 OH NH_2 NH_2

aniline *m*-toluidine 2-aminophénol benzène-1,2-diamine

Pour les amines secondaires ou tertiaires symétriques (avec des substituants identiques), les préfixes « di- » et « tri- » sont indiqués devant le nom de la ramification (se terminant par « -yl »), suivis du suffixe « -amine » (*voir la figure 5.5*). Les ions ammonium quaternaires symétriques sont nommés de façon similaire en ajoutant le préfixe « tétra- » devant le nom de la ramification (se terminant par « -yl »), suivi du suffixe « -ammonium ».

Figure 5.5
Nomenclature de quelques amines symétriques

N H N $\overset{+}{N}$

tributylamine diphénylamine ion tétraéthylammonium

Quant aux amines secondaires ou tertiaires asymétriques (avec des substituants différents), deux méthodes peuvent être employées. La première consiste à nommer par ordre alphabétique les différents substituants comme des ramifications et à ajouter le suffixe « -amine ». S'il s'agit d'une amine tertiaire, le nom du substituant nommé en plein milieu est placé entre parenthèses (*voir la figure 5.6 a, b et c*). L'autre méthode est de considérer le substituant qui possède le plus grand nombre de carbones comme la chaîne principale et de nommer les autres substituants rattachés à l'azote en écrivant « *N*- » (en italique) devant le nom de la ramification se terminant par « -yl » (par ordre alphabétique, s'il y en a plus d'une). Lorsque plus d'une amine portant chacune des ramifications se trouve dans une même structure, elles sont différenciées par les symboles suivants : *N*-, *N′*-, *N″*-, etc. (*voir la figure 5.6*).

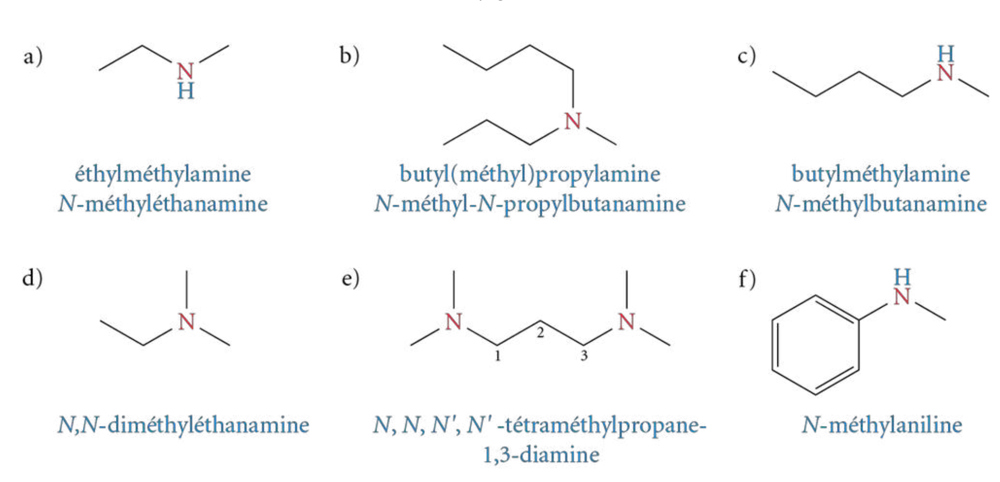


Figure 5.6
Nomenclature de quelques amines secondaires et tertiaires asymétriques

Dans les cas où la fonction amine secondaire ou tertiaire n'est pas la fonction principale, le préfixe « amino- », précédé par le nom de ses substituants (terminaison en « -yl »), est utilisé. Le tout est placé entre parenthèses, et la lettre « *N*- » est omise (*voir la figure 5.7*).

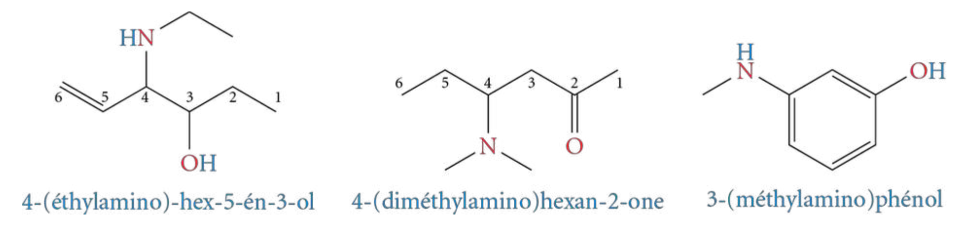
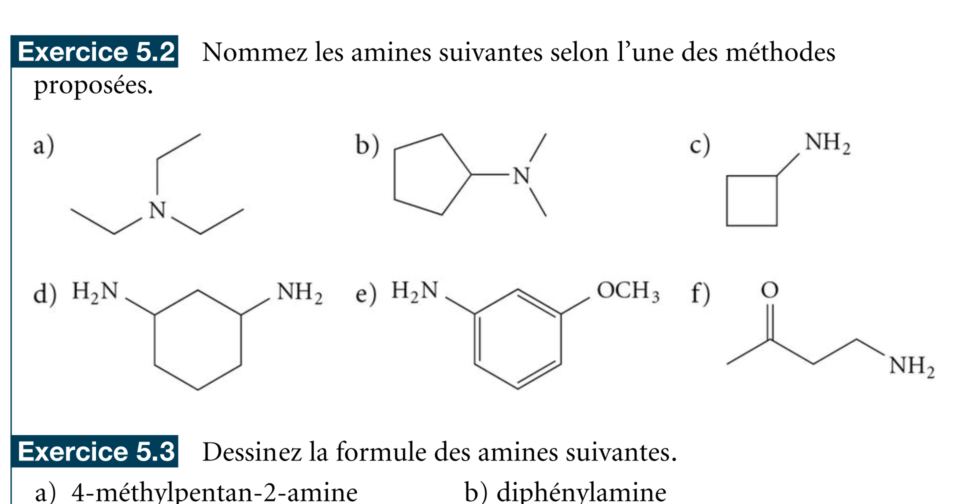


Figure 5.7
Nomenclature de quelques amines secondaires et tertiaires lorsque la fonction amine n'est pas prioritaire

Exercice 5.2 Nommez les amines suivantes selon l'une des méthodes proposées.



Exercice 5.3 Dessinez la formule des amines suivantes.

a) 4-méthylpentan-2-amine
b) diphénylamine
c) 4-(méthylamino)hexan-1-ol
d) *N*-éthyl-*N*-méthylcyclopropanamine
e) propane-1,2,3-triamine
f) *p*-toluidine

Les hétérocycles azotés ont leur propre système de nomenclature, et plusieurs noms communs sont utilisés. La figure 5.8 présente une courte liste des hétérocycles azotés usuels. La numérotation débute à l'atome d'azote, et si plus d'un hétéroatome est présent, ils doivent avoir les plus petits indices possible. De plus, les carbones à la jonction de deux cycles ne sont pas numérotés. D'autres hétérocycles azotés seront également présentés dans le chapitre 7.

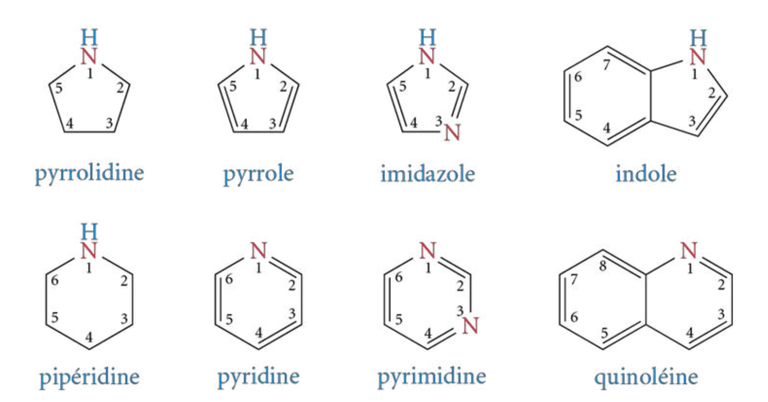


Figure 5.8
Nomenclature de quelques hétérocycles azotés usuels

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Les plantes qui tuent

« Sous le doux miel se cachent de cruels poisons. »
Ovide

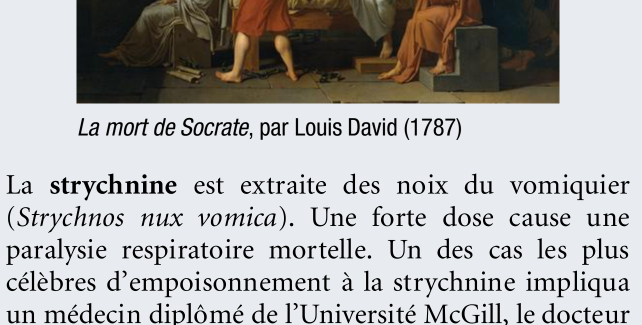
Entouré de plantes dès ses débuts, l'être humain a su rapidement les utiliser pour se nourrir, se vêtir et se protéger. Certaines d'entre elles guérissent, tandis que d'autres rendent malades et s'avèrent parfois même mortelles !

Plusieurs composés extraits des plantes et ayant un intérêt médicinal sont des composés azotés nommés « alcaloïdes ». Certaines substances azotées provenant des champignons et des animaux sont également incluses dans cette classe.

Plusieurs alcaloïdes toxiques proviennent de plantes courantes. La **coniine**, par exemple, est le principe actif de la grande ciguë (*Conium maculatum*), une décoction végétale que les Grecs utilisèrent pour l'exécution du philosophe Socrate, en 399 av. J.-C. La coniine, avec sa structure relativement simple dérivée de la pipéridine, a été synthétisée pour la première fois en laboratoire en 1886 par le chimiste allemand **Albert Ladenburg** (1842-1911).

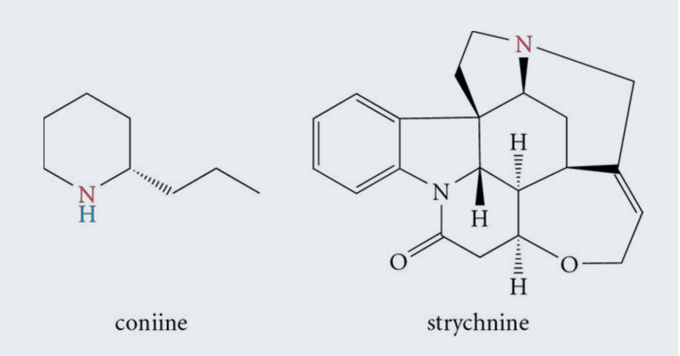


La grande ciguë, source de coniine



La mort de Socrate, par Louis David (1787)

La **strychnine** est extraite des noix du vomiquier (*Strychnos nux vomica*). Une forte dose cause une paralysie respiratoire mortelle. Un des cas les plus célèbres d'empoisonnement à la strychnine impliqua un médecin diplômé de l'Université McGill, le docteur Thomas Neill Cream. Écossais d'origine et élevé dans la région de Québec, il empoisonna plusieurs femmes



au Canada, aux États-Unis et en Angleterre, et il fut pendu pour ses crimes en 1892.

À très faible dose, la strychnine agit toutefois comme stimulant. Lors de l'épreuve du marathon des Jeux olympiques de 1904, Thomas Hicks reçut deux doses de strychnine pour combattre une fatigue extrême et gagna ainsi la médaille d'or. Une troisième dose aurait pu être fatale. L'utilisation de cette substance a été interdite par la suite. Le chimiste britannique **Robert Robinson** (1886-1975) découvrit la structure de la strychnine en 1946, et le chimiste américain **Robert B. Woodward** (1917-1979) (*voir p. 42*) en fit la synthèse complète en 1954.

La **morphine** (du dieu grec du monde onirique Morphée), un des alcaloïdes présents dans l'opium, est obtenue à partir d'une plante, le pavot somnifère. À petite dose, la morphine agit comme antidouleur. À forte dose, elle provoque de la tachycardie et de l'hypothermie, causant un coma, puis ultimement la mort. Les meurtriers qui utilisèrent la morphine au XIX[e] siècle furent rapidement démasqués, car celle-ci crée une contraction de la pupille très caractéristique. Toutefois, un médecin écossais du nom de Robert Buchanan comprit que, pour contrer cet effet, il devait ajouter dans les yeux de la victime de l'atropine, un dilatateur de pupille extrait de la belladone (*Atropa belladonna*), ainsi nommée parce que les grandes dames italiennes du XVI[e] siècle s'en servaient pour avoir de beaux grands yeux. Ce médecin tua ainsi sa femme avec de la morphine. Les résultats de l'autopsie et les révélations de proches l'ayant vu opérer dévoilèrent toutefois son stratagème, et il mourut sur la chaise électrique en 1895. Plusieurs romans d'Agatha Christie (1890-1976) (*Le crime du golf*, *Je ne suis pas coupable*, *Pension Vanilos*, *Pourquoi pas Evans?*) mentionnent également l'utilisation de la morphine ou de l'opium à des fins criminelles.

Finalement, l'**aconitine**, extraite des feuilles de l'aconit napel (*Aconitum napellus*), est connue depuis l'Antiquité comme l'un des poisons les plus efficaces et les plus rapides qui soient. Provoquant l'ouverture des canaux d'ions sodium dans le corps, l'aconitine entraîne la mort en quelques minutes. D'ailleurs, l'écrivain Oscar Wilde (1854-1900) en fit l'un des poisons utilisés par le meurtrier dans son roman *Le crime de lord Arthur Savile*, en 1887.



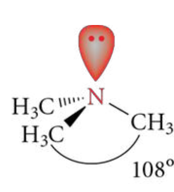
L'aconit napel, source d'aconitine

morphine | atropine | aconitine

5.2 Structure et propriétés physiques des amines

5.2.1 Structure des amines

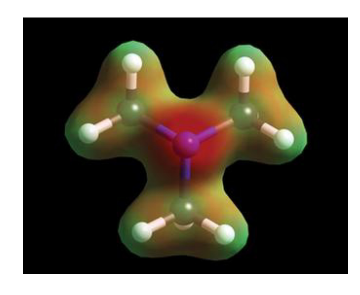
Figure 5.9
Structure tridimensionnelle de la triméthylamine



L'atome d'azote d'une amine est hybridé *sp*³. Les quatre orbitales *sp*³ sont placées selon les axes d'un tétraèdre autour de l'azote. Un des sommets du tétraèdre étant occupé par un doublet d'électrons libre, les trois substituants autour de l'atome d'azote adoptent une géométrie pyramidale (*voir la figure 5.9*). Les angles de liaison sont légèrement inférieurs à 109,5°. Par exemple, la triméthylamine possède des angles de liaison de 108°. Sur la carte de potentiel électrostatique de la triméthylamine, le doublet d'électrons libre correspond à la zone présentant une plus grande densité électronique (en rouge) (*voir la figure 5.10, page suivante*).

Les amines secondaires ou tertiaires comportant des substituants différents sont théoriquement considérées comme étant chirales. Cependant, contrairement aux atomes de

Figure 5.10
Carte de potentiel électrostatique de la triméthylamine



carbone asymétriques, ces amines subissent un phénomène d'inversion extrêmement rapide du doublet d'électrons libre (*voir la figure 5.11*). Ce phénomène exclut donc la possibilité d'isoler un énantiomère ou d'observer une activité optique. Cette inversion rapide et incessante s'effectue facilement à la température ambiante, puisque la barrière énergétique est très faible pour la plupart des amines simples (≈25 kJ/mol).

Dans certains cas, il est possible d'isoler une amine sous sa forme chirale lorsque le phénomène d'inversion est bloqué, soit en figeant l'amine dans un système cyclique comme dans le cas de la base de Tröger (nommée ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Carl Julius Ludwig Tröger** [1862-1942]), soit en ayant quatre substituants différents comme dans le cas d'un sel d'ammonium quaternaire (il n'y a pas de doublet d'électrons libre dans ce dernier cas) (*voir la figure 5.12*). Ces bases chirales peuvent entre autres être utilisées durant la séparation d'énantiomères (*voir la résolution d'acides aminés, section 6.4.4, p. 266*).

Figure 5.11
Inversion rapide des énantiomères de la *N*-méthyléthanamine

Figure 5.12
Exemples d'amines possédant des atomes d'azote asymétriques

Base de Tröger

Sel d'ammonium chiral

5.2.2 Propriétés physiques des amines

Tout comme les alcools, les amines sont des composés relativement polaires. En raison de la présence de deux atomes d'hydrogène sur l'azote, les amines primaires peuvent faire des ponts hydrogène entre elles. Leur point d'ébullition est donc plus élevé que celui d'un alcane de masse molaire comparable, mais plus faible que celui de l'alcool correspondant. Cette différence avec un alcool est expliquée par l'électronégativité plus faible de l'azote comparativement à l'oxygène, entraînant des ponts hydrogène plus faibles dans le cas de l'azote. Les amines secondaires (un seul atome d'hydrogène sur l'azote) peuvent faire moins de ponts hydrogène que les amines primaires (deux atomes d'hydrogène sur l'azote) et ont donc un point d'ébullition plus faible que ces dernières. Les amines tertiaires ne peuvent faire de ponts hydrogène à cause de l'absence d'atome d'hydrogène sur l'azote et, pour cette raison, leur point d'ébullition se rapproche davantage de l'alcane correspondant (*voir le tableau 5.1*).

Tableau 5.1 Points d'ébullition d'amines, d'un alcool et d'un alcane de masses molaires comparables

Nom	Formule	Masse molaire (g/mol)	p. éb. (°C)
propan-1-ol	$CH_3CH_2CH_2OH$	60	97
propylamine	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	59	49
éthylméthylamine	$CH_3CH_2NHCH_3$	59	33
triméthylamine	$(CH_3)_3N$	59	3
butane	$CH_3CH_2CH_2CH_3$	58	−1

Comme c'est le cas pour les autres composés organiques, les amines ont un point d'ébullition qui croît avec l'augmentation de la longueur de la chaîne portant le groupement fonctionnel (*voir le tableau 5.2*).

Les amines primaires, secondaires et tertiaires peuvent faire des liaisons hydrogène avec l'eau ou avec d'autres solvants protiques (p. ex. : les alcools). Les amines possédant de faibles masses moléculaires sont donc très hydrosolubles, peu importe leur classe, et elles ont des odeurs plutôt désagréables (odeur de poisson). Certaines diamines ont des odeurs particulièrement nauséabondes, notamment la putrescine (butane-1,4-diamine) et la cadavérine (pentane-1,5-diamine) qui sont responsables de l'odeur des corps en décomposition.

Tableau 5.2 Points d'ébullition de quelques amines

Nom	Formule	p. éb. (°C)
méthylamine	CH_3NH_2	−6
éthylamine	$CH_3CH_2NH_2$	17
propylamine	$CH_3CH_2CH_2NH_2$	49
butylamine	$CH_3CH_2CH_2CH_2NH_2$	78
aniline	$C_6H_5NH_2$	184

Exercice 5.4 Entre la triéthylamine ($(CH_3CH_2)_3N$) et l'hexanamine ($CH_3(CH_2)_5NH_2$), déterminez laquelle a le point d'ébullition le plus bas et justifiez votre choix.

5.2.3 Propriétés spectroscopiques des amines

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Les liaisons N—H des amines primaires et secondaires montrent en spectroscopie infrarouge des bandes d'absorption dans la zone 3500 à 3300 cm^{-1}. Les amines secondaires montrent une bande d'absorption dans cette région, alors que les amines primaires en possèdent deux. Les amines tertiaires ne présentent pas de bandes dans cette région, ne possédant pas de liaisons N—H.

Exercice 5.5 Trois amines isomères A, B et C, de formule $C_4H_{11}N$, ont des spectres infrarouges différents. Voici la liste des bandes d'absorption recensées entre 4000 et 1500 cm^{-1} pour chacun des composés :

Composé A (en cm^{-1}) : 3380, 2965-2850

Composé B (en cm^{-1}) : 3460, 3350, 2970-2880

Composé C (en cm^{-1}) : 2965-2875

Dessinez toutes les structures possibles pour les amines A, B et C.

5.3 Caractère basique des amines

La plus petite électronégativité de l'azote comparée à l'oxygène signifie que le doublet d'électrons libre de l'azote est plus disponible, ce qui rend les amines beaucoup plus basiques et nucléophiles que les alcools. Ainsi, en solution aqueuse, les molécules d'amines peuvent accepter de manière réversible un proton d'une molécule d'eau (*voir la*

figure 5.13). Par exemple, pour une solution aqueuse de triéthylamine de concentration 0,10 mol/L (pK_b = 3,25), 7,5 % de l'amine se retrouvera sous forme protonée (ion triéthylammonium).

La basicité de l'amine en solution aqueuse s'exprime à l'aide d'une constante de basicité, soit K_b. Plus l'amine est basique, plus la constante de basicité est élevée et plus le pK_b ($-\log K_b$) est petit.

Figure 5.13
Réaction d'une amine avec l'eau

$$R{-}\underset{\underset{R'}{|}}{N}{-}R'' + H_2O \rightleftharpoons R{-}\underset{\underset{R'}{|}}{\overset{\overset{H}{|}}{N^+}}{-}R'' + {}^-OH$$

Amine — Ion ammonium quaternaire

5.3.1 Facteurs influant sur la basicité des amines

Les variations de basicité au sein des amines peuvent être expliquées par le caractère électrodonneur des substituants attachés à l'atome d'azote (effet inductif) ainsi que par la délocalisation du doublet d'électrons libre de l'atome d'azote (effet mésomère, appelé aussi « effet de résonance »). Le tableau 5.3 présente les K_b et pK_b de quelques amines.

Tableau 5.3 Constantes de basicité (K_b) de quelques amines

Nom	Formule	K_b	pK_b
ammoniac	NH_3	$1{,}8 \times 10^{-5}$	4,74
éthanamine	$CH_3CH_2NH_2$	$5{,}0 \times 10^{-4}$	3,30
diéthylamine	$(CH_3CH_2)_2NH$	$1{,}0 \times 10^{-3}$	3,00
triéthylamine	$(CH_3CH_2)_3N$	$5{,}6 \times 10^{-4}$	3,25
2,2,2-trichloro-éthanamine	$Cl_3CCH_2NH_2$	$3{,}2 \times 10^{-6}$	5,50
cyclohexanamine	$C_6H_{11}NH_2$	$4{,}6 \times 10^{-4}$	3,34
aniline	$C_6H_5NH_2$	$4{,}3 \times 10^{-10}$	9,37
diphénylamine	Ph_2NH	$6{,}3 \times 10^{-14}$	13,20
triphénylaniline	Ph_3N	$1{,}0 \times 10^{-19}$	19,00

5.3.1.1 Influence de l'effet inductif sur la basicité des amines

Le tableau 5.3 montre que le remplacement d'un atome d'hydrogène de l'ammoniac (pK_b = 4,74) par un groupement alkyle électrodonneur augmente la densité électronique sur l'atome d'azote, rendant l'amine primaire beaucoup plus basique que l'ammoniac (éthanamine, pK_b = 3,30). Une augmentation de basicité, quoique moins prononcée, est également notée en passant d'une amine primaire à une amine secondaire (éthanamine, pK_b = 3,30 ; diéthylamine, pK_b = 3,00). La présence de substituants électroattracteurs sur les chaînes carbonées rattachées à l'atome d'azote réduit toutefois la densité électronique sur celui-ci : le 2,2,2-trichloroéthanamine (pK_b = 5,50) est ainsi cent fois moins basique que l'éthanamine. Ces tendances sont illustrées dans la figure 5.14. En général, la basicité des amines est augmentée par les groupes électrodonneurs et réduite par les groupes électroattracteurs.

Figure 5.14
Influence de l'effet inductif sur la basicité d'une amine

$$Cl_3C \leftarrow CH_2 \leftarrow \overset{\delta^-}{\ddot{N}}H_3 \; < \; H_3C - CH_2 \rightarrow \overset{\delta^-}{\ddot{N}}H \; < \; H_3C - CH_2 \rightarrow \overset{\delta^-}{\ddot{N}}(H) \leftarrow CH_2 - CH_3$$

2,2,2-trichloroéthan-1-amine $pK_b = 5{,}50$ — éthanamine $pK_b = 3{,}30$ — diéthylamine $pK_b = 3{,}00$

Contrairement à ce qui est attendu, la triéthylamine (amine tertiaire, $pK_b = 3{,}25$) est moins basique que la diéthylamine (amine secondaire, $pK_b = 3{,}00$). Ceci s'explique par la différence de stabilisation de l'ion ammonium par le solvant. En raison de l'effet stérique, la stabilisation de l'ion par solvatation est beaucoup plus difficile pour l'amine tertiaire que pour l'amine secondaire, ce qui est suffisant pour renverser la prédiction. En phase gazeuse, les effets de solvatation sont absents et, dans ce cas, l'amine tertiaire est plus basique que l'amine secondaire.

Exemple 5.1

Le 3-fluoropropan-1-amine est-il une base plus forte que le propan-1-amine dans l'eau ? Pourquoi ?

Solution

Il est une base moins forte. Le fluor est un atome très électronégatif : il diminue donc la densité électronique sur l'atome d'azote par effet inductif attractif.

Exercice 5.6 Classez par ordre croissant de basicité les amines suivantes.

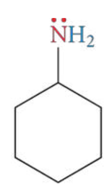
Cl Cl
NH_2 NH_2 Cl NH_2
NH_2 I NH_2

5.3.1.2 Influence de l'effet mésomère sur la basicité des amines

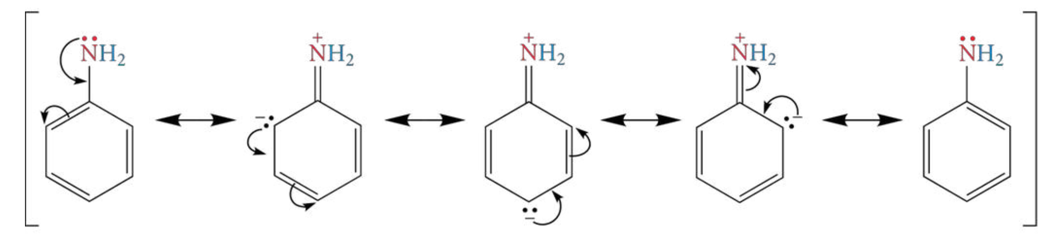
La présence d'une liaison multiple ou d'un cycle aromatique adjacent à l'atome d'azote portant le doublet d'électrons libre modifie considérablement la basicité de l'amine. Par exemple, le passage de la cyclohexanamine ($pK_b = 3{,}34$) à l'aniline ($pK_b = 9{,}37$) diminue la basicité de cette dernière par un facteur d'un million (*voir le tableau 5.3*). Cette remarquable différence est due à la délocalisation par effet mésomère du doublet d'électrons libre dans l'aniline ; ce phénomène est inexistant pour la cyclohexanamine (*voir la figure 5.15, page suivante*). La délocalisation du doublet d'électrons libre diminue donc la densité électronique sur l'atome d'azote (*voir la carte de potentiel électrostatique de l'aniline dans la figure 5.16, page suivante*) et, par le fait même, la basicité de l'amine en rendant le doublet d'électrons moins disponible.

L'effet mésomère est également amplifié par l'augmentation du nombre de substituants aryles sur l'azote. En effet, la diphénylamine ($pK_b = 13{,}20$) et la triphénylamine ($pK_b = 19{,}00$) sont beaucoup moins basiques que l'aniline ($pK_b = 9{,}37$). L'extrême délocalisation du doublet d'électrons libre de l'atome d'azote dans la triphénylamine rend cette molécule encore moins basique que l'eau.

Figure 5.15 Répartition du doublet d'électrons de l'azote dans la cyclohexanamine et l'aniline

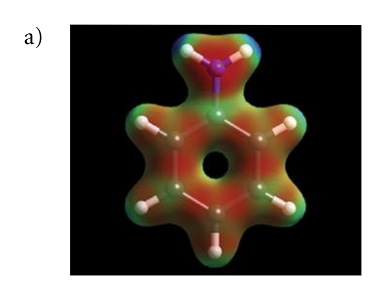


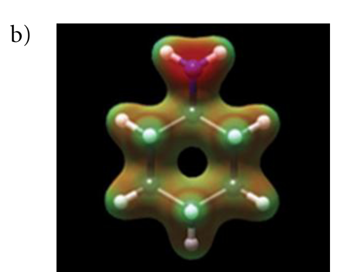
cyclohexanamine
Le doublet d'électrons libre est localisé sur l'atome d'azote.



Formes limites de résonance de l'aniline
Le doublet d'électrons libre sur l'atome d'azote est délocalisé par résonance.

Figure 5.16
Cartes de potentiel électrostatique – a) De l'aniline (le doublet d'électrons libre de l'azote est délocalisé sur le cycle : zone rouge) ; b) De la cyclohexanamine (le doublet d'électrons libre de l'azote est localisé sur l'azote : zone rouge)

a)


b)


Exercice 5.7 Classez les amines suivantes par ordre croissant de basicité. Justifiez votre classement.

NH_2 NH NH_2 NH_2 NH_2 NO_2

Contrairement aux amines, et ce, malgré la présence d'un groupement NH_2 dans la fonction amide (—$CONH_2$), cette dernière n'est pas du tout basique. En effet, le doublet d'électrons de l'azote dans la fonction amide est fortement délocalisé vers l'oxygène, le rendant beaucoup moins disponible pour une protonation en présence d'un acide (*voir la figure 5.17*).

Figure 5.17
Répartition du doublet d'électrons de l'azote dans l'éthanamine et l'acétamide

$CH_3CH_2—\ddot{N}H_2$

éthanamine
($pK_b = 3,30$)
Le doublet d'électrons de l'azote est localisé.

$\left[CH_3—C(=\ddot{O}:)—\ddot{N}H_2 \longleftrightarrow CH_3—C(—:\ddot{O}:^-)=\overset{+}{N}H_2 \right]$

acétamide
($pK_b = 14,4$)
Le doublet d'électrons de l'azote est délocalisé.

5.3.2 Comparaison de la basicité de divers hétérocycles azotés

Le caractère basique des hétérocycles azotés varie grandement en fonction de leur structure. L'effet mésomère est aussi le facteur prédominant permettant d'expliquer la basicité de ces amines. Les constantes de basicité et les pK_b des hétérocycles les plus couramment rencontrés sont présentés dans le tableau 5.4.

Tableau 5.4 **Constantes de basicité (K_b) et pK_b de quelques hétérocycles azotés**

Nom	Structure	K_b	pK_b
pyrrolidine	NH	$1{,}9 \times 10^{-3}$	2,73
pipéridine	NH	$1{,}3 \times 10^{-3}$	2,88
pyridine	N	$1{,}8 \times 10^{-9}$	8,75
pyrrole	NH	$5{,}4 \times 10^{-15}$	14,27

La basicité de la pyrrolidine (pK_b = 2,73) est du même ordre de grandeur que celle de la diéthylamine (pK_b = 3,00), ce qui est normal, puisque ce sont deux amines aliphatiques secondaires. Toutefois, l'ajout de deux liaisons doubles conjuguées dans le cycle à cinq chaînons, créant ainsi le pyrrole, diminue grandement le caractère basique. En effet, ce dernier ne se comporte pas du tout comme une base ; son pK_b de 14,27 indique qu'il est moins basique que l'eau.

Cette propriété s'explique par le caractère aromatique du pyrrole dans lequel le doublet d'électrons libre de l'azote contribue à cette aromaticité. En effet, contrairement à l'hybridation sp^3 qui serait normalement attribuée à l'atome d'azote du pyrrole (il y a quatre paquets d'électrons autour de cet atome), ce dernier est plutôt hybridé sp^2 : le doublet d'électrons libre occupe donc une orbitale *p* qui est parallèle aux orbitales *p* des atomes de carbone du cycle (*voir la figure 5.18*). Le recouvrement de toutes les orbitales *p* du cycle implique donc six électrons. D'après la règle de Hückel (*voir* Chimie organique 1, *section 8.1, p. 344*), un cycle ayant un système conjugué comportant (4*n* + 2) électrons délocalisables est aromatique. La densité électronique est donc répartie sur l'ensemble du cycle, contrairement à la molécule de pyrrolidine dans laquelle le doublet d'électrons libre n'est localisé que sur l'atome d'azote (*voir la figure 5.19*). Le caractère électropositif de l'azote dans le pyrrole, mis en évidence à l'aide des formes limites de résonance (*voir la figure 5.20, page suivante*), en fait un piètre récepteur de protons, d'où l'absence de caractère basique. De plus, comme la protonation de l'atome briserait l'aromaticité, le pyrrole n'a pas tendance à capter de protons.

Figure 5.18
Disposition des orbitales du pyrrole montrant la délocalisation des six électrons dans les orbitales *p*

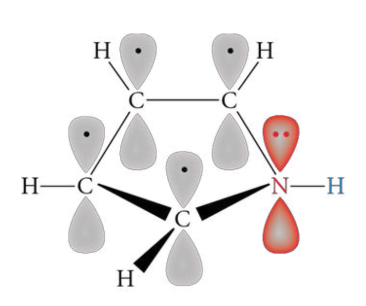
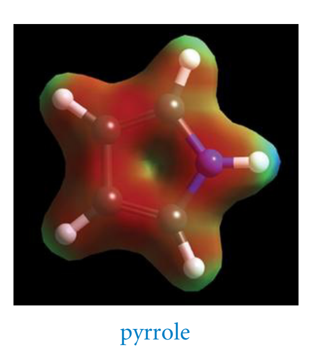


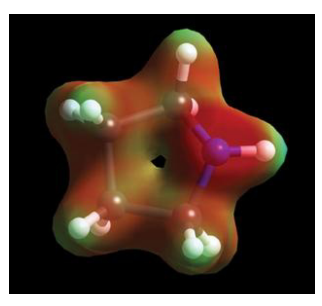
Figure 5.19 Formes limites de résonance du pyrrole

NH ⟷ NH ⟷ NH ⟷ NH ⟷ NH

Formes limites de résonance du pyrrole

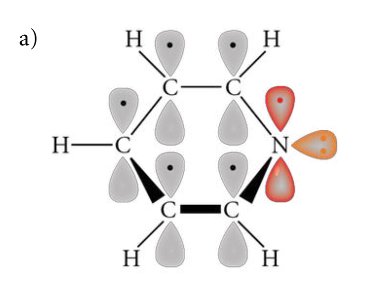
Figure 5.20
Comparaison des cartes de potentiel électrostatique du pyrrole et de la pyrrolidine

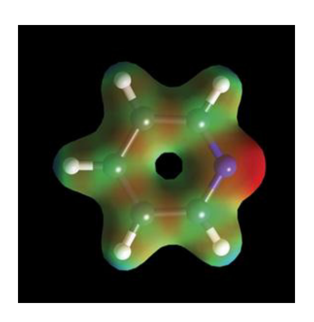

pyrrole


pyrrolidine

La pyridine correspond au benzène dans lequel un atome d'azote a remplacé une unité CH. Dans ce cas, le doublet d'électrons libre de l'azote se trouve dans une orbitale sp^2 perpendiculaire au plan des orbitales *p* voisines (*voir la figure 5.21*).

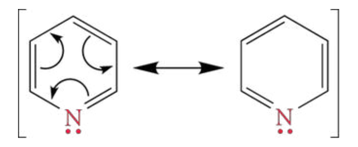
Figure 5.21
a) Disposition des orbitales de la pyridine ; b) Carte de potentiel électrostatique de la pyridine

a)


b)


Comme dans le benzène, il y a un effet mésomère dans la pyridine, mais il n'implique pas le doublet d'électrons libre de l'azote (*voir la figure 5.22*). Le doublet d'électrons libre de la pyridine (pK_b = 8,75) est donc disponible pour accepter un proton. Toutefois, sa basicité est inférieure à celle de son homologue saturé, la pyrrolidine (pK_b = 2,73). Il est connu que plus l'orbitale renfermant le doublet d'électrons libre contient de caractère *s*, plus l'atome retiendra le doublet d'électrons libre et moins le composé sera basique. L'hybridation sp^2 (33 % de caractère *s*) de l'atome d'azote explique donc pourquoi la pyridine est beaucoup moins basique que la pyrrolidine dont l'atome d'azote est hybridé sp^3 (25 % de caractère *s*).

Figure 5.22
Formes limites de résonance de la pyridine



Exemple 5.2

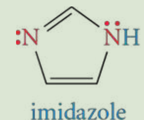
L'imidazole est une base hétérocyclique comportant deux atomes d'azote. Lequel de ces deux atomes sera protoné en premier en présence d'un acide ?

:N NH

imidazole

Solution

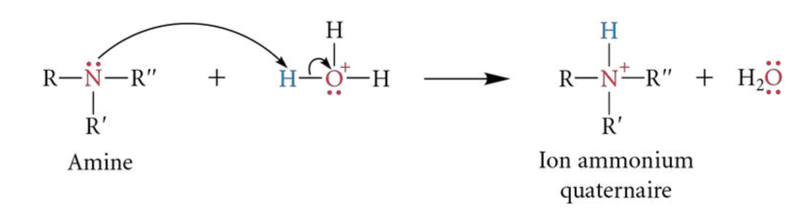
Le doublet de l'atome d'azote lié à un hydrogène est délocalisé sur le cycle et contribue au caractère aromatique de l'imidazole. Ce doublet n'est donc pas disponible pour accepter un proton ; c'est l'autre atome d'azote qui sera protoné en premier.



5.3.3 Réaction acide-base : formation d'un sel d'ammonium

À moins qu'un effet de résonance ne vienne diminuer appréciablement la densité électronique sur l'atome d'azote, les amines sont généralement basiques et réagissent rapidement avec un acide fort pour former des sels d'ammonium quaternaires (*voir la figure 5.23*).

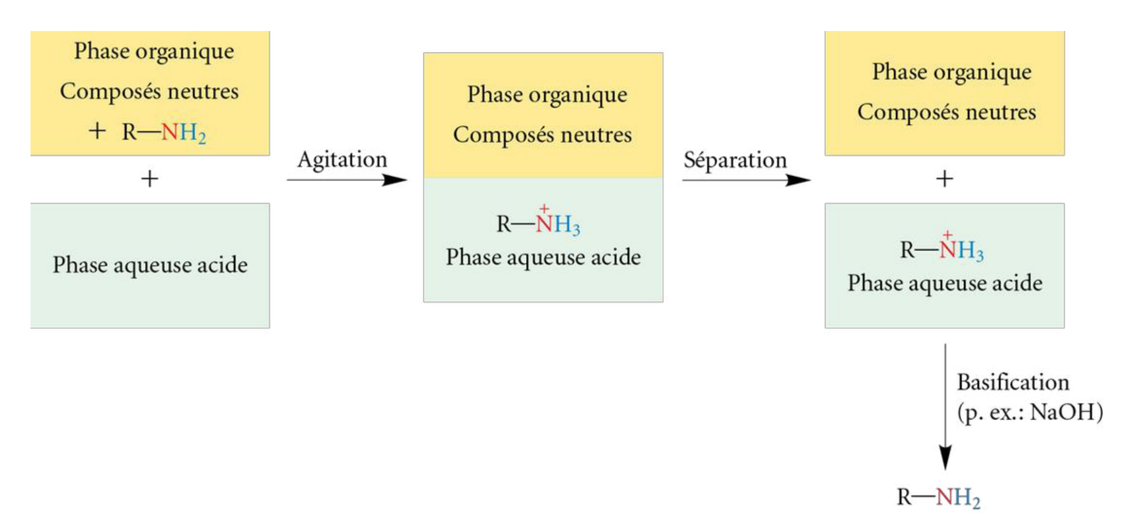
Figure 5.23
Réaction d'une amine avec un acide fort en milieu aqueux



REMARQUE
Les amines sous leur forme neutre et de masse molaire relativement élevée sont peu solubles dans l'eau. Dans le cas où l'amine synthétisée est hydrosoluble, il existe d'autres méthodes d'isolation.

Le caractère basique des amines non hydrosolubles peut être mis à profit pour les séparer par extraction des composés neutres ou acides. Dans un premier temps, il faut solubiliser dans un solvant organique le mélange de substances à séparer, puis mettre cette solution organique en contact avec une solution aqueuse acide : les amines basiques sont alors transformées en sels d'ammonium. Après agitation, la phase organique et la phase aqueuse sont séparées. Les sels d'ammonium quaternaires, très solubles dans l'eau, se trouvent dans la phase aqueuse. Il ne reste plus alors qu'à ajouter une base jusqu'à ce que le milieu aqueux soit neutre afin de régénérer l'amine ; l'amine peut être solubilisée dans un solvant organique et isolée après l'évaporation du solvant (*voir la figure 5.24*). Cette procédure est très similaire à celle utilisée dans la section 3.3.2 (*voir p. 115*) pour isoler un acide carboxylique d'un mélange de substances, sauf qu'un milieu aqueux acide est utilisé pour extraire les amines.

Figure 5.24 Isolement des amines par extraction sélective en milieu aqueux acide





Les champignons magiques (*Psilocybe mexicana*) contiennent de la psilocybine, un puissant hallucinogène.

Exercice 5.8 Expliquez les différentes étapes permettant d'isoler les trois composants du mélange suivant (en solution dans un solvant organique) : toluène, acide benzoïque, benzylamine ($PhCH_2NH_2$).

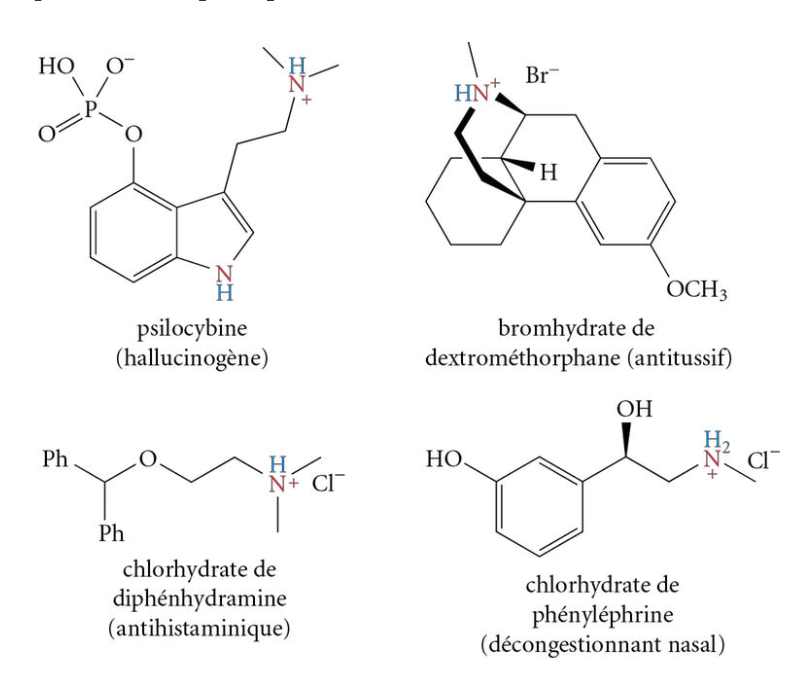
Plusieurs amines naturelles se trouvent sous forme de sel d'ammonium quaternaire. Par exemple, la psilocybine, une amine protonée, est le principe actif de certains champignons hallucinogènes, dont l'espèce *Psilocybe mexicana*, qui sont utilisés par les Indiens durant les rites chamaniques.

De nombreux médicaments contenant des fonctions amines sont également utilisés sous forme de sels d'ammonium quaternaires, par exemple la dextrométhorphane

(un antitussif, Benylin DM), la diphénhydramine (un antihistaminique, Benadryl) et la phényléphrine (un décongestionnant nasal, Sudafed ou Balminil) (*voir la figure 5.25*).

La formation d'un sel d'ammonium quaternaire augmente considérablement l'hydrosolubilité de ces molécules biologiquement actives et facilite leur absorption, puisque le corps humain est principalement constitué d'eau.

Figure 5.25
Structure de certaines amines présentes sous leur forme protonée dans la nature





Le Sudafed contient du chlorhydrate de phényléphrine, une amine protonée.

5.4 Préparation des amines

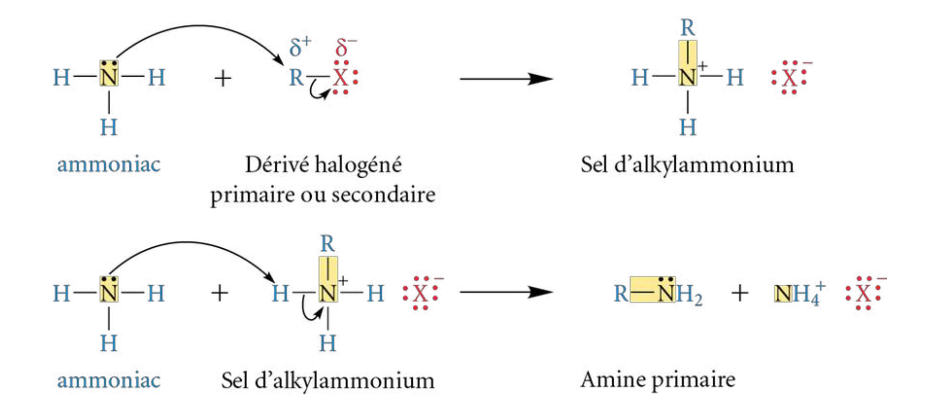
5.4.1 Alkylation de l'ammoniac et des amines

Contrairement aux alcools, les amines n'ont pas besoin d'être transformées en anions pour réagir avec les dérivés halogénés primaires ou secondaires. Cela s'explique par leur plus grand caractère nucléophile.

Ainsi, l'ammoniac réagit avec les dérivés halogénés primaires ou secondaires pour donner des amines par un processus à deux étapes appelé **réaction d'alkylation de Hofmann** (en l'honneur du chimiste allemand **August Wilhelm von Hofmann** [1818-1892]). La première étape consiste en une réaction de substitution nucléophile (S_N2) de l'ammoniac sur le dérivé halogéné pour créer un sel d'alkylammonium. Au cours de la deuxième étape, une deuxième molécule d'ammoniac arrache un proton au sel d'alkylammonium pour générer ainsi une amine primaire (*voir la figure 5.26*).

REMARQUE
Les dérivés halogénés tertiaires sont à éviter, puisqu'ils subissent souvent des réactions d'élimination dans les conditions réactionnelles utilisées.

Figure 5.26
Formation d'une amine primaire à partir d'un dérivé halogéné



CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Soulager la douleur

La douleur est une préoccupation constante en médecine. De tout temps, les chercheurs ont espéré trouver une substance permettant de soulager la douleur sans produire d'effets secondaires indésirables ou d'accoutumance.

Comme vu précédemment dans la rubrique « Chroniques d'une molécule – Les plantes qui tuent » (*voir p. 216*), la **morphine** est un analgésique, c'est-à-dire une substance qui apaise la douleur. Elle a été utilisée à grande échelle pour soulager les soldats blessés pendant la guerre de Sécession (1861-1865) (en grande partie grâce à l'invention de la seringue hypodermique qui date approximativement de cette période). Cependant, la morphine entraîne la dépendance, cause des nausées et provoque une baisse de la pression artérielle et une diminution de la fréquence respiratoire, ce qui peut être fatal à forte dose.

C'est pourquoi la mise en marché de l'**héroïne** par la compagnie allemande Bayer en 1899 fit sensation. Plus efficace contre la douleur que la morphine, l'héroïne ne semblait pas provoquer d'accoutumance et avait de remarquables propriétés antitussives. Cette propriété était un très bon argument de vente à une époque où la principale cause de mortalité était due aux complications liées aux maladies respiratoires. L'héroïne était même présente dans les sirops pour enfants !

Le succès fut notamment spectaculaire aux États-Unis où plusieurs adeptes de la morphine se transformèrent rapidement en adeptes de l'héroïne. Toutefois, de graves problèmes d'accoutumance surgirent rapidement, si bien que l'utilisation de l'héroïne fut déclarée illégale dès 1914.

La recherche de substituts moins nocifs mena, dans les années 1930, à la création de la **méthadone** qui servit d'analgésique aux Allemands pendant la Seconde Guerre mondiale lorsque les sources naturelles de morphine manquèrent. Depuis les années 1960, elle sert de substitut aux héroïnomanes durant la période de sevrage effectuée sous supervision médicale. Durant la deuxième moitié du xx[e] siècle, des agents antidouleurs efficaces et sans effets de dépendance furent synthétisés,

N H RO O OR′

R, R′ = H	morphine
R, R′ = $COCH_3$	héroïne
R = CH_3, R′ = H	codéine

O N O O N

méthadone

mépéridine (Demerol)

comme la **codéine**, qui a également des propriétés antitussives, et la **mépéridine** (Demerol), employée surtout en obstétrique et dans les situations postopératoires.

Finalement, dans les années 1950, des chercheurs belges découvrirent un composé antidouleur 80 à 100 fois plus efficace que la morphine, le **fentanyl**. Il est aujourd'hui couramment utilisé comme analgésique lorsque la morphine ne semble pas assez efficace. Il existe toutefois un dérivé encore plus puissant, le **carfentanil**, 100 fois plus efficace que le fentanyl. Une quantité aussi petite que 1 mg a un effet sur un être humain ! Commercialisé sous le nom de **Wildnil**, il est utilisé en médecine vétérinaire pour immobiliser de gros animaux.

R O N N

R = H	fentanyl
R = $COOCH_3$	carfentanil

Le fentanyl et ses dérivés ont aussi été utilisés comme arme chimique lors de la prise d'otages par les rebelles tchétchènes dans un théâtre de Moscou en octobre 2002. Les autorités russes décidèrent de disséminer par les conduits d'aération un aérosol contenant probablement du 3-méthylfentanyl, ce qui causa de graves problèmes respiratoires aux personnes présentes. Les 39 rebelles furent tués, mais 129 otages sur les 850 présents périrent également. La communauté internationale critiqua sévèrement cette utilisation d'une arme chimique prohibée.

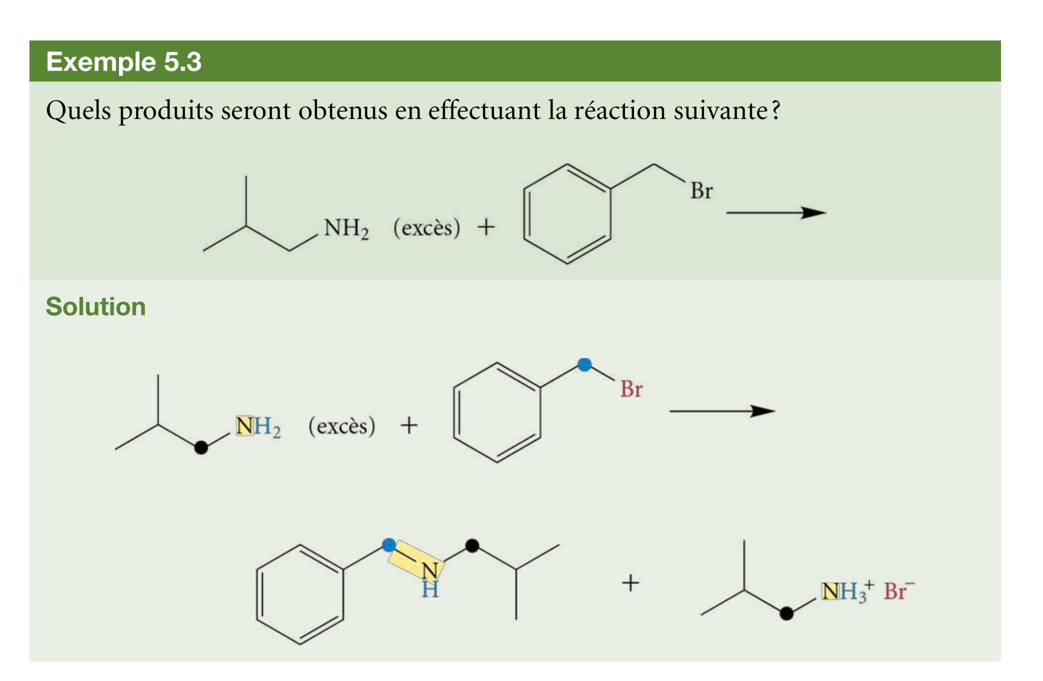
L'amine primaire ainsi générée est elle-même nucléophile et sera également en mesure de subir une réaction d'alkylation pour produire, après deux étapes, une amine secondaire, et ainsi de suite, jusqu'à la formation d'un sel d'ammonium quaternaire (*voir la figure 5.27*).

Figure 5.27
Formation d'un sel d'ammonium quaternaire à partir d'une amine primaire

R—N—H (avec H sur N) —[R—X (excès)]→ R_4N^+ X^-

Amine primaire — Sel d'ammonium quaternaire

Cette méthode n'est donc pas optimale pour obtenir un seul produit, à moins de travailler en présence d'un excès d'ammoniac. Dans ce cas, les collisions impliqueront presque exclusivement des molécules d'ammoniac, ce qui conduira à un rendement appréciable en amines primaires. Le même raisonnement s'applique lorsqu'une amine est utilisée à la place de l'ammoniac. Dans le cas où l'amine est trop coûteuse, un traitement avec une autre base comme l'ammoniac (NH_3) peut être employé pour déprotoner le sel d'ammonium quaternaire. Toutefois, si le produit désiré est un sel d'ammonium quaternaire, la réaction d'alkylation est simplement conduite en présence d'un excès du dérivé halogéné.

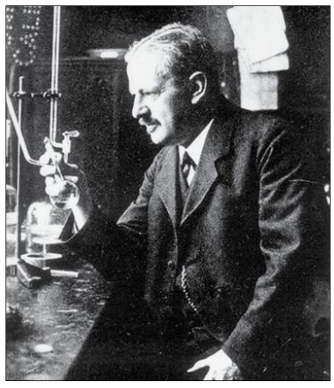


Exercice 5.9 Dessinez la structure des produits des réactions suivantes.

a) Cl + NH_3 (excès) → **A** + **B**

b) —NH_2 (excès) + Br → **C** + **D**

c) NH_2 + Cl (excès) → **E**



Siegmund Gabriel (1851-1924)

5.4.2 Synthèse de Gabriel

La **synthèse de Gabriel** (nommée ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Siegmund Gabriel** [1851-1924]) permet d'obtenir avec un bon rendement une amine primaire à partir d'un dérivé halogéné en se servant de l'ion phtalimidure. Dans une première étape, le phtalimide (un acide faible) réagit avec une base forte comme l'hydroxyde de potassium (KOH) ou le *tert*-butanoate de potassium ($(CH_3)_3COK$) pour créer l'ion phtalimidure, un anion stabilisé par résonance (*voir la figure 5.28*). Dans une deuxième étape, le phtalimidure de potassium formé réagit avec le dérivé halogéné. Cette réaction de substitution de type S_N2 génère un phtalimide substitué qui est hydrolysé par la suite en milieu basique à chaud (mécanisme similaire à celui décrit dans la section 3.8, *voir p. 138*) pour libérer l'amine primaire et le phtalate de potassium. Au cours de cette synthèse, la polyalkylation est toujours évitée, et seule une amine primaire peut être obtenue.

Figure 5.28 Transformation d'un dérivé halogéné en amine par la synthèse de Gabriel

Réaction globale

R—X → 1) phtalimidure de potassium ($N^- K^+$) ; 2) OH^-, H_2O, Δ → $R—NH_2$ + $K^+ X^-$ + phtalate de potassium ($COO^- K^+$, $COO^- K^+$)

Dérivé halogéné — Amine primaire

Mécanisme

phtalimide (N—H) + $:\ddot{O}H$ K^+ → phtalimidure de potassium ($N^- K^+$) + H_2O

phtalimidure de potassium ($N^- K^+$) + R—X (Dérivé halogéné) → phtalimide substitué (N—R) + $K^+ X^-$

phtalimide substitué —KOH, H_2O, Δ→ $R—NH_2$ (Amine primaire) + phtalate de potassium ($COO^- K^+$, $COO^- K^+$)

2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione

Cette dernière étape d'hydrolyse basique à chaud peut s'avérer toutefois problématique lorsque l'amine désirée est sensible à la chaleur. Pour pallier ce problème, le phtalimide substitué est traité avec l'hydrazine (NH_2—NH_2) à la température ambiante (variante de Ing-Manske, nommée ainsi en l'honneur du chimiste anglais **Harry Raymond Ing** [1899-1974] et du chimiste canadien **Richard Helmuth Frederick Manske** [1901-1977]), ce qui libère l'amine primaire et génère la 2,3-dihydrophthalazine-1,4-dione comme produit secondaire.

Exercice 5.10 Complétez les réactions suivantes.

a) Br —(phtalimidure de potassium / suivi de KOH, H_2O, Δ)→ **A** + **B** + phtalate de potassium

b) **C** —(phtalimidure de potassium / H_2NNH_2)→ NH_2 + KI + **D**

5.4.3 Réduction des composés nitrés

La synthèse de Gabriel et la réaction d'alkylation de Hofmann ne sont cependant pas appropriées pour la synthèse d'une amine primaire aromatique. En effet, la substitution de type S_N2 nécessaire dans ces deux genres de transformations ne peut s'effectuer sur un dérivé halogéné aromatique, puisque l'halogène est lié à un atome de carbone *sp*^{2}.

VOIR AIDE-MÉMOIRE

Pour introduire directement l'azote sur le noyau benzénique sans passer par l'intermédiaire d'un dérivé halogéné, la réaction de **nitration** sur un noyau benzénique s'avère un meilleur choix. Le composé nitré créé est ensuite réduit avec de la poudre d'étain ou par l'amalgame de zinc (Zn/Hg) dans l'acide chlorhydrique concentré. Une neutralisation subséquente par un traitement basique génère l'amine aromatique désirée (*voir la figure 5.29*).

Figure 5.29
Transformation du benzène en aniline par réduction du composé nitré

HNO_3 / H_2SO_4 → NO_2 → 1) Sn, HCl / 2) OH^-, H_2O → NH_2

La réduction peut également être effectuée sur un composé nitré aliphatique, mais cette réaction ne sera pas abordée dans ce manuel.

5.4.4 Réduction des amides et des nitriles

Les amides et les nitriles peuvent être réduits en amines à l'aide de l'aluminohydrure de lithium ($LiAlH_4$) dans l'éther anhydre; cette étape est suivie d'une hydrolyse acide (*voir la section 3.8, p. 138*).

Dans le cas des amides (*voir la figure 5.30*), la classe de l'amine obtenue dépend de la classe de l'amide de départ. Pour les nitriles, seule l'amine primaire peut être obtenue. Cette dernière réaction est aussi un moyen très utile de transformer un dérivé halogéné en amine primaire tout en rallongeant la chaîne d'un carbone, puisque l'halogène d'un dérivé halogéné peut facilement être remplacé par un groupement cyano.

Figure 5.30 Préparation des amines par réduction – a) Des amides ; b) Des nitriles

Exemple 5.4

Comment effectuer la transformation suivante ?

Solution

Puisque le composé final contient une fonction amine primaire et un atome de carbone de plus que le composé initial, le dérivé halogéné est d'abord transformé en nitrile, et ce dernier, en amine primaire par réduction.

Exercice 5.11 Trouvez les composés A à D dans les séquences de réactions suivantes.

Exercice 5.12 Quels amides ou nitriles peuvent créer les amines suivantes par réduction avec l'aluminohydrure de lithium, suivie d'une hydrolyse acide ?

a) NH_2 b) N c) N H d) NH_2

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Un voyage animé très aminé



Au cours des très nombreuses famines qui jalonnèrent le Moyen Âge, les paysans tentèrent tant bien que mal de survivre en mangeant tout ce qui leur tombait sous la main, même s'ils savaient pertinemment que cela pouvait les rendre malades.

Ainsi, lorsqu'ils ingéraient des graines de seigle contaminées par l'ergot (un champignon parasitaire), ils perdaient toute sensation dans leurs extrémités, se mettaient à trembler et, dans les cas plus troublants, avaient de puissantes hallucinations. Atteints de ce qui s'appelait alors le « mal des ardents », ils étaient exclus de la société dans laquelle ils vivaient, car les gens les croyaient possédés du démon !

Il est connu aujourd'hui que ces paysans souffraient d'ergotisme, une intoxication causée par l'acide lysergique présent dans l'ergot de seigle. Même si, à forte dose, cette substance crée des hallucinations, elle peut, à petite dose, activer les systèmes cardiaque et respiratoire, ce qui en fit au début du xxe siècle un bon candidat pour les patients atteints d'insuffisance dans ces domaines.

C'est pourquoi les chercheurs de la compagnie pharmaceutique suisse Sandoz synthétisèrent, dans les années 1930, des dérivés de l'**acide lysergique** afin d'optimiser les propriétés voulues. Le jeune chimiste **Albert Hofmann** (1906-2008) créa en 1938 le 25e dérivé de l'acide lysergique, soit l'amide diéthylé de l'acide lysergique (LSD-25). Toutefois, les tests sur les souris ne montrèrent pas d'amélioration notable par rapport au composé parent, et le produit fut vite oublié.

Quelques années plus tard, soit en 1943, Hofmann travailla de nouveau avec le LSD-25. À la suite de l'ingestion de 250 mg du composé, il ressentit pleinement les effets psychotropes : le monde autour de lui devint chatoyant, et tous les objets semblaient remplis de vie ! Revenant chez lui en bicyclette sous l'œil amusé de son assistant, Hofmann vécut pleinement le premier « voyage » causé par le LSD !

Pendant plus de 20 ans, le LSD fut largement utilisé dans les milieux psychiatriques. La consommation de cette substance se répandit également en dehors des centres de recherche, entre autres dans le milieu artistique et les communautés psychédéliques. Cependant, l'usage du LSD peut provoquer, à long terme, des effets psychologiques négatifs tels que la paranoïa et la dépression.

Les autorités américaines, inquiètes des conséquences d'une consommation libre d'une drogue aussi puissante, finirent par déclarer illégale la possession de LSD en 1968.

O R N H N H

acide lysergique : R = OH
LSD : $R = N(CH_2CH_3)_2$

5.4.5 Amination réductrice des aldéhydes et des cétones

Comme cela a été vu dans la section 1.6.5.2 (*voir p. 26*), il est possible de créer une amine à partir d'une autre amine en transformant celle-ci en imine par réaction avec un aldéhyde ou une cétone, et par réduction de cette imine *in situ* (dans le même milieu réactionnel) avec du cyanoborohydrure de sodium ($NaBH_3CN$), suivie d'une hydrolyse acide (*voir la figure 5.31*). Cette réaction est une **amination réductrice** de l'aldéhyde ou de la cétone.

Figure 5.31
Préparation des amines par amination réductrice des aldéhydes et des cétones

NH_2 + O, H — H_2SO_4, $NaBH_3CN$ / suivi de H_3O^+, H_2O → H, N + H_2O

N, H, O — H_2SO_4, $NaBH_3CN$ / suivi de H_3O^+, H_2O → N + H_2O

Exercice 5.13 Déterminez quatre méthodes pour synthétiser la benzylamine en précisant les substrats et les réactifs nécessaires pour effectuer les transformations.

NH_2

5.5 Réactions des amines avec un dérivé d'acide carboxylique

Comme cela a été mentionné dans la section 3.7.4 (*voir p. 135*), les amines réagissent avec les chlorures d'acyle, les anhydrides et les esters pour créer des amides. La figure 5.32 (*voir page suivante*) montre que l'utilisation des deux premiers dérivés ne nécessite pas de conditions expérimentales particulières, puisque ceux-ci sont très réactifs. Deux moles de l'amine initiale sont utilisées pour neutraliser l'acide formé. Si l'amine utilisée est trop coûteuse, il est possible d'utiliser une amine tertiaire comme la triéthylamine pour capturer l'acide.

La réaction avec l'ester, un composé moins réactif, nécessite le chauffage du milieu réactionnel. De plus, le dernier exemple de la figure 5.32 montre que si les deux groupements fonctionnels participant à la réaction se trouvent dans la même molécule, un lactame (amide cyclique) se forme (la formation de cycles à cinq ou à six chaînons étant particulièrement favorisée). La réaction avec un acide carboxylique est également possible pour former un amide (*voir la figure 3.45, p. 136*), mais cette dernière réaction demande des conditions très rigoureuses et elle est peu utilisée.

Pour ces réactions, seules les amines primaires ou secondaires peuvent être utilisées, puisque la formation d'amides entraîne la perte d'un hydrogène sur l'amine originale. Il est donc impossible de former des amides à partir d'amines tertiaires.

Figure 5.32 Formation d'amides par réaction d'amines avec différents dérivés d'acide carboxylique

5.6 Réactions des amines avec l'acide nitreux

5.6.1 Formation d'un sel de diazonium : diazotation

L'acide nitreux (HNO_2) est un composé instable préparé en traitant à froid une solution aqueuse de nitrite de sodium par l'acide chlorhydrique (HCl). L'espèce active générée dans le milieu réactionnel est en fait l'ion nitrosonium (NO^+) (*voir la figure 5.33*).

Figure 5.33
Formation de l'ion nitrosonium

Les amines primaires aromatiques réagissent à basse température avec l'acide nitreux pour créer des **sels de diazonium** : c'est la réaction de **diazotation**. Ces amines forment, dans un premier temps, des ***N*-nitrosamines** (ArNH—NO) qui se décomposent ensuite en sels d'aryldiazonium ($ArNN^+$) (*voir la figure 5.34*). Ces composés sont stabilisés par résonance et peuvent être utilisés pour générer d'autres produits (*voir la section 5.6.2, p. 236*).

Figure 5.34 Mécanisme de la formation d'un sel d'aryldiazonium à partir d'une amine aromatique primaire

Réaction globale

$$\mathrm{Ar{-}NH_2} \xrightarrow[0\,^\circ\mathrm{C}]{\mathrm{NaNO_2,\ HCl}} \mathrm{Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ Cl^-}$$

Amine primaire aromatique — chlorure d'aryldiazonium

Mécanisme

$$\mathrm{Ar{-}NH_2} + \mathrm{{:}\overset{+}{N}O{:}} \longrightarrow \mathrm{Ar{-}\overset{+}{N}H_2{-}N{=}O} \longrightarrow \mathrm{Ar{-}NH{-}N{=}O} + \mathrm{H{-}\overset{+}{O}H_2}$$

ion nitrosonium — *N*-nitrosamine (H_2O)

$$\mathrm{Ar{-}N{=}N{-}OH} + \mathrm{H{-}\overset{+}{O}H_2} \longrightarrow \mathrm{Ar{-}N{=}N{-}\overset{+}{O}H_2} + \mathrm{H_2O} \longrightarrow \mathrm{Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N} + \mathrm{H_2O}$$

ion aryldiazonium

Lorsqu'une amine primaire aliphatique est utilisée, le sel formé est extrêmement instable, même à froid, et il se décompose en une série de produits qui empêchent son utilisation en synthèse organique. Par contre, les amines secondaires (aliphatiques ou aromatiques) créent avec l'acide nitreux des *N*-nitrosamines (RR′N—NO) selon les mêmes deux premières étapes du mécanisme illustrées dans la figure 5.34 (*voir la figure 5.35*). Cependant, contrairement aux *N*-nitrosamines formées à partir d'amines primaires, les *N*-nitrosamines avec deux substituants R sur l'azote ne peuvent former de sel de diazonium en raison de l'absence d'hydrogène sur l'azote. Les *N*-nitrosamines sont des composés cancérigènes et elles peuvent parfois être présentes dans les aliments (*voir la rubrique « Chroniques d'une molécule – Des* N*-nitrosamines dans votre assiette ! », page suivante*).

Figure 5.35
Formation d'une *N*-nitrosamine à partir d'une amine secondaire

$$\mathrm{RR'N{-}H} \xrightarrow[0\,^\circ\mathrm{C}]{\mathrm{NaNO_2,\ HCl}} \mathrm{RR'N{-}N{=}O}$$

Amine secondaire — *N*-nitrosamine

Les amines tertiaires ne peuvent former de *N*-nitrosamines, puisqu'il n'y a pas d'hydrogène sur l'azote de l'amine pouvant être éliminé. L'ion nitrosonium (NO^+), étant un électrophile, peut toutefois réagir avec une amine tertiaire aromatique en position *para* selon le mécanisme de la substitution électrophile aromatique (*voir la figure 5.36 et* Chimie organique 1, *section 8.4.1, p. 349, pour le mécanisme*).

Figure 5.36
Réaction d'une amine tertiaire aromatique avec l'acide nitreux

NaNO₂, HCl / 0 °C

N,*N*-diméthylaniline (amine tertiaire aromatique) → *p*-nitroso-*N*,*N*-diméthylaniline

Exercice 5.14 Décrire toutes les formes limites de résonance de l'ion benzènediazonium.

$$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N:$$

ion benzènediazonium

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Des *N*-nitrosamines dans votre assiette !

Il est préférable de surveiller sa consommation de charcuteries (jambon, saucisse, bacon), puisqu'elles contiennent du nitrite de sodium. Cet agent de conservation est ajouté pour donner une belle couleur rosée au jambon, mais surtout pour empêcher le développement de la toxine botulique causant une intoxication rare, mais qui entraîne la paralysie musculaire. La toxine botulique est d'ailleurs injectée localement à très faible dose (injection de botox) pour provoquer des paralysies musculaires ciblées, et ce, pour des raisons médicales ou esthétiques. Les nitrites réagissent aussi en présence d'acide (dans l'estomac) ou au moment du chauffage (cuisson) avec les amines contenues dans les viandes pour former des *N*-nitrosamines, des composés fortement cancérigènes. Ces *N*-nitrosamines sont également présentes dans la fumée de cigarette. Depuis quelques années, plusieurs compagnies alimentaires publicisent leurs charcuteries « naturelles » ou « biologiques » en précisant qu'il n'y a pas de nitrites (ou d'agents de conservation) ajoutés. Ces produits sont-ils préférables pour minimiser les nitrites dans notre alimentation ? Eh bien non ! Selon un article publié dans le magazine *Protégez-Vous*[1], tous les jambons, biologiques ou non, contiennent des nitrites en quantité comparable (≈10 ppm), et ce, même si les inscriptions sur l'emballage semblent indiquer le contraire. Dans le cas où les nitrites ne se trouvent pas sur la liste d'ingrédients, du sel marin ou du sel de céleri sont ajoutés, et ceux-ci contiennent naturellement des nitrates. Ces derniers peuvent ensuite être convertis en nitrites en présence des bactéries contenues dans le corps humain ! Il faut toutefois mentionner que l'utilisation des nitrites est réglementée à 200 ppm (100 ppm pour le bacon) et que la grande majorité des charcuteries en contient beaucoup moins (moins de 40 ppm). De plus, des antioxydants tels l'ascorbate de sodium ou l'érythrobate de sodium sont souvent ajoutés aux charcuteries, ce qui a pour effet de diminuer considérablement la formation des *N*-nitrosamines. Donc, rien n'empêche une consommation occasionnelle de charcuterie, surtout lorsqu'elle est accompagnée de fruits et de légumes riches en antioxydants !



Les charcuteries contiennent des nitrites, sources de *N*-nitrosamines.

5.6.2 Réactions du sel de diazonium

Les sels d'aryldiazonium sont très utiles en synthèse organique, puisqu'ils permettent d'obtenir, par une réaction de substitution, des composés qui seraient parfois difficiles à préparer autrement. Par exemple, en chauffant un sel d'aryldiazonium en milieu acide aqueux, une molécule de diazote est libérée pour générer un cation aryle. Ce dernier réagit rapidement avec une molécule d'eau pour former un phénol (*voir la figure 5.37*).

Plusieurs autres substitutions sur un sel d'aryldiazonium sont possibles ; les transformations les plus courantes sont illustrées dans la figure 5.38. Les **réactions de Sandmeyer** (nommées ainsi en l'honneur du chimiste suisse **Traugott Sandmeyer** [1854-1922]) utilisent les sels de cuivre (I) CuCl, CuBr et CuCN afin de remplacer le groupement diazonium ($—N_2$) par un groupement —Cl, —Br et —CN respectivement. Il est également possible d'utiliser du Cu_2O pour obtenir des phénols.

REMARQUE

Les cations aryles sont des espèces très réactives et instables. Leur formation nécessite un excellent groupe partant, ce qu'est la molécule de diazote qui s'échappe sous sa forme gazeuse.

Les dérivés iodés s'obtiennent facilement en utilisant l'iodure de potassium (KI). Cependant, les dérivés fluorés nécessitent l'utilisation de l'acide tétrafluoroborique (HBF_4) à chaud. De plus, il est possible de remplacer un groupement amino sur un cycle aromatique par un hydrogène en le transformant d'abord en sel d'aryldiazonium, puis en le traitant avec l'acide hypophosphoreux (H_3PO_2). Chacune de ces réactions libère une molécule de N_2 ; toutefois, les mécanismes sont moins bien connus, et certains semblent être radicalaires.

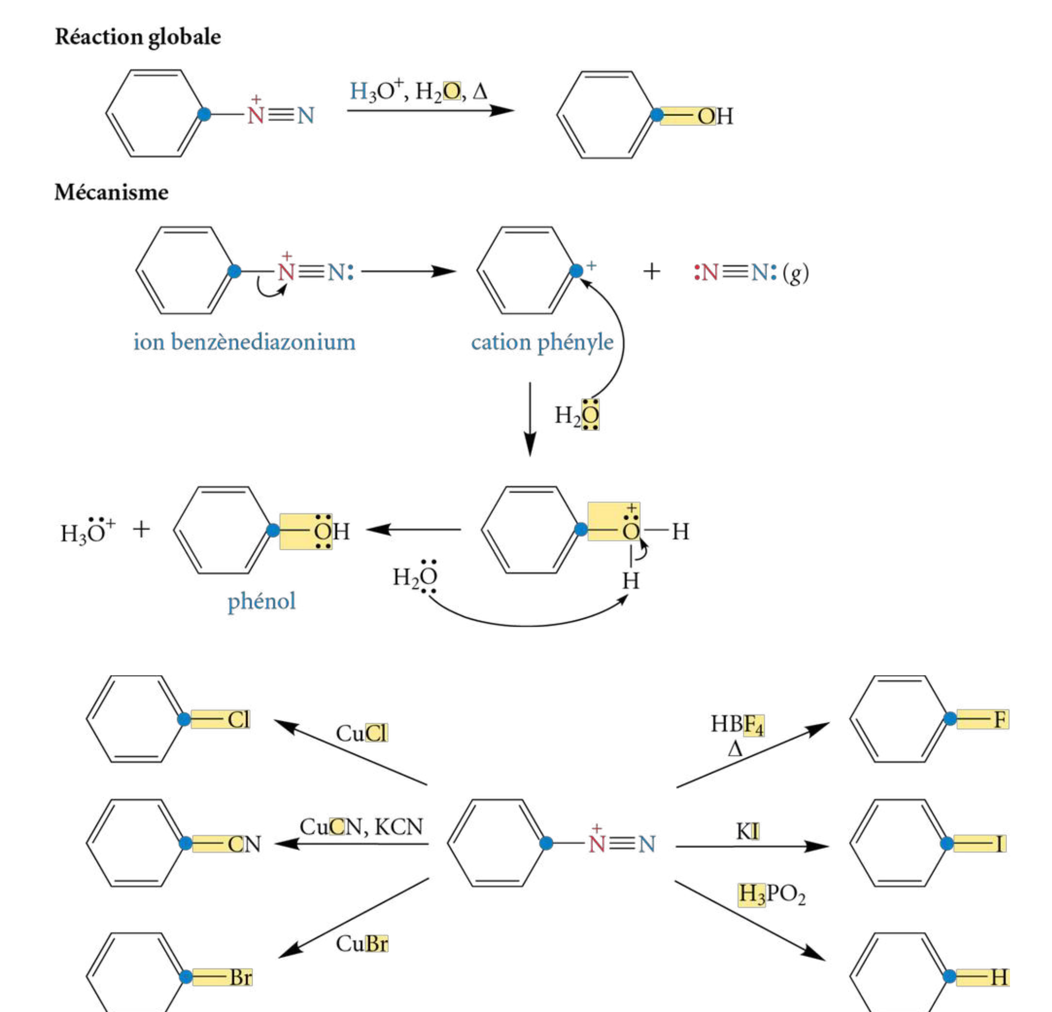


Figure 5.37 Mécanisme de la formation d'un phénol à partir d'un ion benzènediazonium

Figure 5.38 Différentes réactions avec un sel de benzènediazonium

VOIR AIDE-MÉMOIRE

En synthèse organique, il est possible d'utiliser les composés générés en employant un sel d'aryldiazonium. Par exemple, le groupe nitrile peut être transformé en acide carboxylique ou en amide, et les dérivés halogénés en organomagnésiens.

Il est également possible de tirer profit de l'effet orienteur du groupe nitro ou amino pour ensuite le transformer ou l'éliminer du cycle aromatique. La transformation du nitrobenzène en *m*-dibromobenzène, montrée dans la figure 5.39 (*voir page suivante*), illustre ce point. Puisque les deux atomes de brome dans le produit final sont en position *méta* l'un par rapport à l'autre, le pouvoir *méta* orienteur du groupement nitro permet donc d'introduire, par substitution électrophile, un premier atome de brome en position désirée. Il ne reste plus ensuite qu'à transformer le groupement nitro en amino (réduction), puis en sel de diazonium (traitement avec l'acide nitreux) et, finalement, en dérivé bromé (réaction de Sandmeyer). Les substituants halogénés comme le Br sont des orienteurs *ortho* ou *para*. Ainsi, le *m*-dibromobenzène est impossible à obtenir en faisant la bromination du bromobenzène.

Figure 5.39 Transformation du nitrobenzène en *m*-dibromobenzène

Exemple 5.5

Montrez comment effectuer, en plusieurs étapes, la transformation suivante.

Solution

Puisque le groupement nitro est *méta* orienteur et le groupement méthyle, *ortho* et *para* orienteur, la nitration introduit un deuxième groupement nitro au bon endroit. La série d'opérations (nitro → amino → sel de diazonium) crée le double sel de diazonium qui est transformé en diphénol en milieu acide aqueux.

Exercice 5.15 Complétez les réactions suivantes.

a)

b)

Exercice 5.16 Concevez une synthèse pour chaque composé ci-dessous, avec l'ion aryldiazonium comme intermédiaire.

a) Le *m*-nitrophénol à partir de la *m*-nitroaniline ;

b) Le 3,5-dibromotoluène à partir de la *p*-toluidine.

5.6.3 Couplage diazoïque

VOIR AIDE-MÉMOIRE

L'ion aryldiazonium est un électrophile réagissant facilement avec un cycle aromatique activé par un bon groupement électrodonneur (—OH, —OR, —NH_2, —NHR, —NRR′) pour générer un **composé azoïque** (R—N═N—R′). Cette réaction, appelée **couplage diazoïque** (ou parfois **copulation diazoïque**), s'effectue selon un mécanisme semblable à la substitution électrophile sur un cycle aromatique (*voir* Chimie organique 1, *section 8.4.1, p. 349*). La synthèse du colorant méthylorange constitue un exemple de cette réaction (*voir la figure 5.40*).

La réaction de couplage diazoïque crée, entre les deux cycles aromatiques, une liaison double N═N de géométrie *E* (cette géométrie minimise l'encombrement stérique). Sur le cycle activé, la substitution se fait en position *para*, car celle-ci est moins encombrée. Si un substituant occupe la position *para*, la substitution s'effectue en position *ortho*. Le couplage diazoïque nécessite généralement un milieu aqueux légèrement basique (NaOH).

Figure 5.40
Synthèse du méthylorange par couplage diazoïque

Les composés azoïques ont un système conjugué très étendu en raison de la présence d'une liaison double —N═N— entre deux cycles aromatiques. Cette importante délocalisation des électrons permet l'absorption de longueurs d'onde dans la partie

visible du spectre électromagnétique. Pour cette raison, ces composés sont très colorés et abondamment utilisés dans l'industrie des colorants (depuis plus de 100 ans), entres autres pour les textiles et les produits alimentaires. La présence d'un ou de plusieurs groupes sulfonate ($—SO_3^-Na^+$) permet d'accroître l'hydrosolubilité des colorants diazoïques, permettant une meilleure fixation des colorants à la surface des fibres polaires comme la soie, le nylon ou le coton.

L'amaranthe (rouge nº 2 [F. D. C.], *voir la figure 5.41*), employée de nos jours pour la teinture de la laine et de la soie, était autrefois utilisée pour colorer les cerises au marasquin (celles qui sont au centre des Cherry Blossom). Des études démontrèrent toutefois que ce colorant était possiblement cancérigène; il fut donc banni en 1976 comme additif alimentaire par la Food and Drug Administration (FDA).

Figure 5.41
Structure du colorant rouge n° 2

amaranthe

Les colorants azoïques ont aussi été à l'origine des premiers antibiotiques mis au point au xxe siècle. En effet, il était connu à l'époque que les bactéries absorbaient rapidement les colorants, ce qui permettait de les rendre bien visibles au microscope. En 1931, des chercheurs allemands découvrirent un colorant toxique pour les bactéries. Commercialisé sous le nom de Prontosil (*voir la figure 5.42*), ce colorant a été le premier antibiotique synthétique. Toutefois, des chercheurs français de l'Institut Pasteur découvrirent en 1936 que c'est plutôt le sulfanilamide, un produit d'hydrolyse du Prontosil, qui avait un effet bactériostatique (*voir la figure 5.42*). Les chercheurs se lancèrent alors dans la synthèse d'analogues qui produisit une seconde génération d'antibiotiques appelés « drogues sulfa », des antibiotiques largement utilisés durant la Seconde Guerre mondiale. Ces drogues devinrent toutefois moins populaires lorsque la pénicilline fit son apparition sur le marché. Elles sont encore utilisées aujourd'hui, entre autres contre les infections urinaires, en combinaison avec le triméthoprime, un autre agent bactériostatique.

Figure 5.42
Structures du Prontosil, du sulfanilamide et du triméthoprime

Prontosil

sulfanilamide

triméthoprime

Exercice 5.17 Quelle est la structure du colorant azoïque créé en combinant les espèces suivantes en milieu aqueux légèrement basique ?

a) $C_6H_5-N_2^+\ Cl^-$ + C_6H_5-OH

b) $O_2N-C_6H_4-N_2^+\ Cl^-$ + (2,5-diméthylaniline, NH_2)

c) (3-fluorophényl)$-N_2^+\ Cl^-$ + $(CH_3)_2N-C_6H_5$

5.7 Synthèses impliquant les réactions des amines

L'analyse rétrosynthétique permet la détermination des étapes de synthèse d'un composé organique. Pour ce faire, les caractéristiques de la molécule de départ et de la molécule cible doivent être établies afin que les déconnexions significatives de cette dernière soient déterminées. Dans ce chapitre, ces déconnexions sont inspirées par les réactions vues dans les sections 5.3 à 5.6 (*voir p. 219 à 241*). Différentes synthèses impliquant des amines sont présentées dans les exemples suivants.

Exemple 5.6

Proposez trois différentes synthèses de la dipropylamine à partir du propanal.

propanal → → dipropylamine

Solution

La dipropylamine peut provenir de l'alkylation de la propan-1-amine (3 C) par le 1-bromopropane, un dérivé halogéné à 3 C. Ces deux composés contenant le même nombre de carbones que le produit de départ, il suffit de transformer le groupement fonctionnel aldéhyde afin d'obtenir l'amine et le dérivé halogéné correspondant.

Chaîne de 3 C
Fonction aldéhyde

Deux chaînes de 3 C
Fonction amine

NH_3, H_2SO_4, $NaBH_3CN$
suivi de H_3O^+, H_2O

$LiAlH_4$
suivi de H_3O^+, H_2O

NH_2 (excès de l'amine)

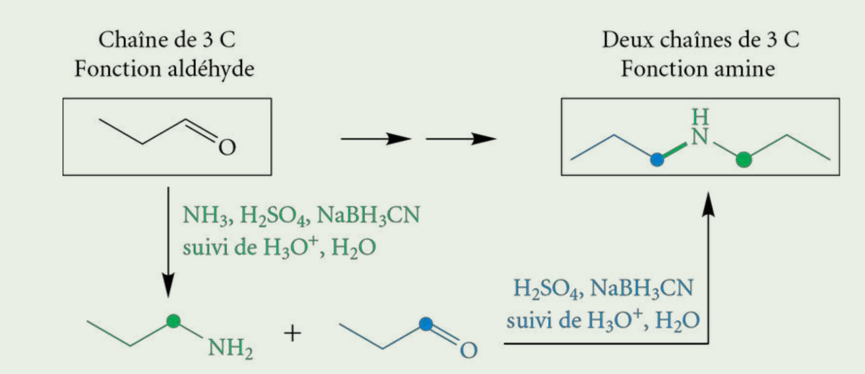
+

OH

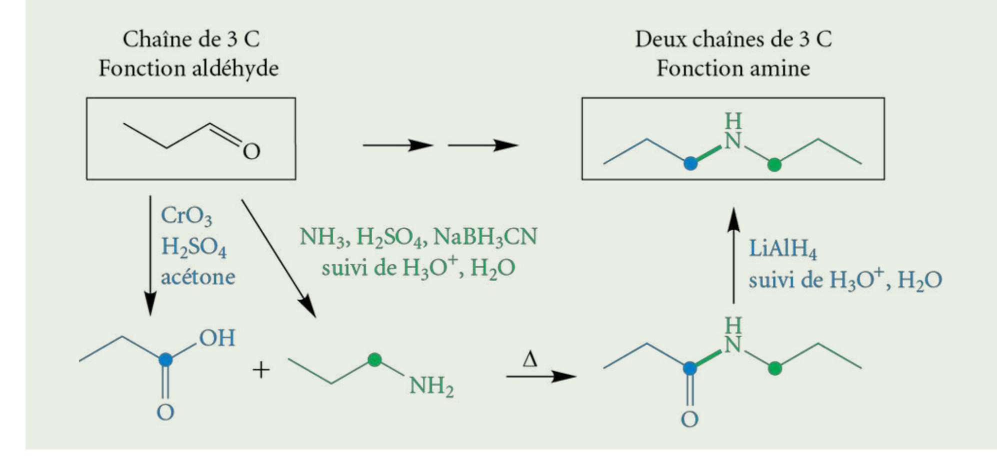
PBr_3

Br

Le nombre d'étapes de synthèse peut être réduit en générant directement l'amine finale par une amination réductrice du propanal.



Il est également possible de générer le composé final par la réduction d'un amide. Il faut alors transformer l'aldéhyde de départ en acide carboxylique avant de combiner celui-ci à l'amine pour créer l'amide désiré pour la réduction finale.



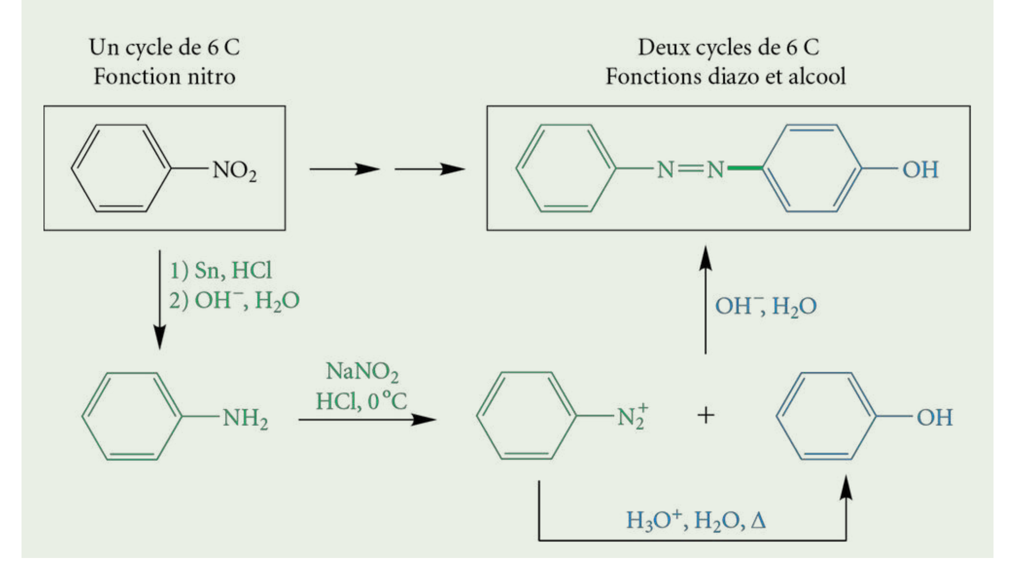
Dans l'exemple précédent, trois différentes voies de synthèse sont présentées pour synthétiser la même amine secondaire : 1) par alkylation d'une amine primaire ; 2) par amination réductrice (à partir d'une amine primaire et d'un aldéhyde) ; 3) par réduction d'un amide. La stratégie optimale choisie par les chimistes organiciens dépend évidemment du nombre et du rendement de chaque étape, ainsi que de la disponibilité et du coût des substances utilisées. Toutefois, dans le cas des grandes synthèses, l'élégance et l'esthétisme de l'approche choisie se mêlent souvent à ces considérations.

Exemple 5.7

Proposez une synthèse pour le composé suivant en utilisant seulement le nitrobenzène comme produit de départ.

Solution

La présence d'une fonction diazo dans la molécule finale implique un couplage diazoïque entre un sel de diazonium et le phénol. Le phénol peut également être obtenu à parti du sel de diazonium.



Exercice 5.18 Effectuez les synthèses ci-dessous en n'utilisant comme substrat organique que le composé indiqué au départ.

a)

b)

c)

SUR LES TRACES DE ANDRÉ B. CHARETTE

De l'autre côté du miroir

En octobre 1957, la compagnie pharmaceutique allemande Grünenthal commercialisa la thalidomide comme sédatif et antiémétique (contre les nausées) (*voir la rubrique « Chroniques d'une molécule – La thalidomide, une catastrophe énantiomérique »,* Chimie organique 1, *p. 152*). Vendu sous forme de mélange racémique (mélange équimolaire des deux énantiomères) dans plus de 40 pays, ce médicament était notamment recommandé pour calmer les nausées des femmes enceintes. Mais en 1961, un article du pédiatre allemand Widukind Lenz démontra le lien entre la consommation de la thalidomide et la naissance anormalement élevée d'enfants atteints de graves malformations physiques. Il fut alors démontré que l'énantiomère *S* de la thalidomide combattait effectivement les nausées matinales, alors que l'énantiomère *R* était tératogène (en interférant dans le développement des vaisseaux sanguins du fœtus). La thalidomide disparut rapidement des étagères, mais le mot d'ordre était lancé : il devenait impératif de concevoir des méthodes de synthèse permettant de contrôler l'architecture tridimensionnelle des molécules d'intérêt médicinal.

C'est dans ce contexte que naquit, à Montréal, André B. Charette. Heureux propriétaire dès son jeune âge d'un jeu de chimie, il n'avait de cesse de découvrir toutes les facettes de cette science qui le fascinait. Bachelier en chimie de l'Université de Montréal en 1983, il décida de parfaire sa formation aux États-Unis à l'Université de Rochester, où il décrocha une maîtrise en 1985 et un doctorat en 1987, sous la supervision du professeur Robert K. Boeckman Jr. Chercheur postdoctoral pendant deux ans à l'Université Harvard sous la supervision du célèbre David A. Evans, il accepta un poste de professeur adjoint à l'Université Laval de 1989 à 1992, et retourna à l'Université de Montréal en 1992, où il est maintenant professeur titulaire.

Très tôt, le professeur Charette s'intéressa aux méthodes permettant d'exercer un contrôle stéréochimique sur les réactions utilisées en synthèse. Alors que son collègue Stephen Hanessian privilégiait l'utilisation de substrats chiraux déjà présents dans la nature, le professeur Charette décida pour sa part de « créer » cette chiralité. Sa première grande réussite (1992) fut une réaction de cyclopropanation énantiosélective sur un alcool allylique, utilisant un ligand chiral du dioxaborolane. Les chercheurs du monde entier s'y réfèrent encore aujourd'hui comme la « cyclopropanation énantiosélective de Charette » !

$(H_3C)_2N$ — O — O — $N(CH_3)_2$ — O — B — O — Bu

Ligand chiral du dioxaborolane

Débordant d'enthousiasme, le professeur Charette s'employa par la suite à concevoir des méthodes permettant de créer des amines chirales, ou encore à utiliser des hétérocycles chiraux pour synthétiser des composés naturels de façon stéréosélective, ce qui permit à son groupe de recherche d'effectuer la synthèse de la barrenazine A, un alcaloïde cytotoxique.

HN — N — C_7H_{15} — NH — N — C_7H_{15}

(–)-barrenazine A

Auteur de plus de 180 publications (en 2012), détenteur de deux brevets, professeur invité en France (Université Louis Pasteur et Université Pierre et Marie Curie) et en Chine (Beijing Medical University), conférencier convoité dans le monde entier, le professeur Charette est actuellement l'un des meilleurs chimistes de synthèse au Canada. Notamment vainqueur de la bourse Steacie en 2000, lauréat de la médaille Rutherford en 2002, du prix ACFAS Urgel-Archambault en 2006 et du prix Arthur C. Cope de l'Association chimique américaine en 2007, André Charette n'a jamais perdu son enthousiasme de jeunesse et continue avec passion sa quête de contrôle stéréochimique en supervisant les travaux de ses quelque 20 étudiants et collaborateurs dans le domaine.

RÉSUMÉ

Notions essentielles (sections 5.1, 5.2 et 5.3)

- Les amines sont des composés organiques dérivés de l'ammoniac ; elles peuvent être classées selon le nombre de groupements alkyles liés à l'hétéroatome N. Une amine primaire porte un seul groupement alkyle (RNH_2), une amine secondaire porte deux groupements alkyles (RR′NH) et une amine tertiaire porte trois groupements alkyles (RR′R″N). Un ion ammonium quaternaire ($RR'R''R'''N^+$) porte quatre groupements alkyles.
- Un hétérocycle azoté est une molécule comportant au moins un cycle, aromatique ou non, et contenant au moins un atome d'azote à l'intérieur du cycle.
- En nomenclature, la fonction amine a priorité sur les fonctions alcène et alcyne, mais pas sur la fonction alcool.
- L'atome d'azote d'une amine est hybridé sp^3, et les quatre orbitales sont placées selon les axes d'un tétraèdre autour de l'azote. L'une des orbitales contient un doublet d'électrons libre responsable du caractère basique des amines et de leur réactivité en tant que nucléophile.
- Les amines sont beaucoup plus basiques et nucléophiles que les alcools. Les variations de basicité au sein des amines peuvent être expliquées par des effets inductifs et mésomères. Entre autres, les alkylamines (présence d'au moins un groupe électrodonneur) sont généralement plus basiques que les arylamines (délocalisation du doublet d'électrons libre de l'azote sur le cycle aromatique). La basicité des hétérocycles azotés varie grandement en fonction de leur structure. Dans le cas où le doublet d'électrons libre de l'azote contribue à l'aromaticité du cycle, le caractère basique de cet hétérocycle devient alors négligeable.

Préparation des amines (section 5.4)

Formation d'une amine primaire à partir d'un dérivé halogéné

$$R{-}X + \ddot{N}H_3 \longrightarrow R{-}\overset{+}{N}H_3\ X^- \xrightarrow[\text{(ammoniac ou amine)}]{\text{base}} R{-}NH_2$$

Dérivé halogéné — ammoniac — Sel d'alkylammonium — Amine primaire

Synthèse de Gabriel

$$R{-}X \xrightarrow{\text{1) phtalimidure de potassium; 2) } OH^-, H_2O, \Delta} R{-}NH_2 + K^+X^- + C_6H_4(COO^-K^+)_2$$

Dérivé halogéné — Amine primaire

Réduction des composés nitrés, des amides et des nitriles

$$C_6H_5{-}NO_2 \xrightarrow{\text{1) Sn, HCl; 2) } OH^-, H_2O} C_6H_5{-}NH_2$$

nitrobenzène — aniline

Amide → Amine ($LiAlH_4$ (excès), Éther anhydre, suivi de H_3O^+, H_2O)

Nitrile → Amine primaire ($LiAlH_4$, Éther anhydre, suivi de H_3O^+, H_2O)

Amination réductrice

$R{-}NH_2$ + $R'CHO$ → (H$_2$SO$_4$, NaBH$_3$CN, suivi de H_3O^+, H_2O) Amine secondaire + H_2O

Amine primaire; Aldéhyde; Amine secondaire

Réactions des amines

Réaction avec un acide (section 5.3)

$R{-}\ddot{N}R'{-}R''$ + H_3O^+ ⇌ $R{-}N^+HR'{-}R''$ + H_2O

Amine; Sel d'ammonium quaternaire

Réaction avec un acide carboxylique ou un dérivé d'acide (section 5.5)

$R{-}NH_2$ + $R'COZ$ → $R'CONHR$ + HZ

Amine

Acide carboxylique (Z = OH)
Chlorure d'acyle (Z = Cl)
Anhydride (Z = COOCOR″)
Ester (Z = OR″)

Amide

Réaction avec l'acide nitreux (diazotation) (section 5.6)

$Ar{-}NH_2$ → ($NaNO_2$, HCl, 0 °C) $Ar{-}\overset{+}{N}{\equiv}N\ Cl^-$

Amine primaire aromatique; chlorure d'aryldiazonium

Réaction des sels de diazonium (section 5.6)

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → CuCl → C_6H_5-Cl

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → CuCN, KCN → C_6H_5-CN

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → CuBr → C_6H_5-Br

Réactions de Sandmeyer

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → H_3O^+, H_2O, Δ → C_6H_5-OH

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → HBF_4, Δ → C_6H_5-F

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → KI → C_6H_5-I

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ → H_3PO_2 → C_6H_5-H

Couplage diazoïque (section 5.6)

$C_6H_5-\overset{+}{N}\equiv N$ + C_6H_5-OH → OH^-, H_2O → $C_6H_5-N=N-C_6H_4-OH$

sel d'aryldiazonium — Composé azoïque

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES



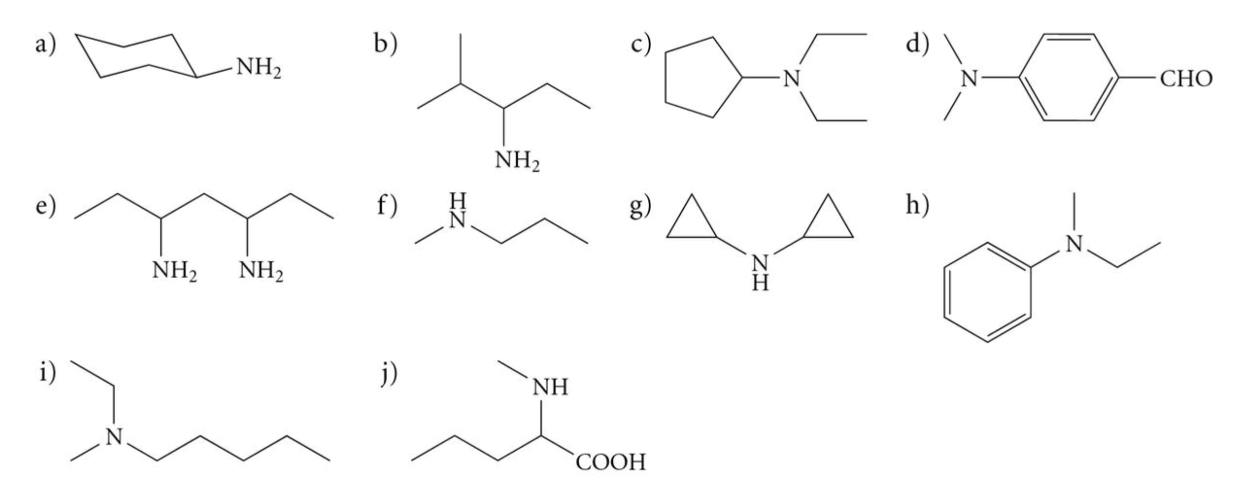
Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de définir la nature et la classification d'une amine ;
- de nommer une amine ;
- de décrire les caractéristiques structurales ainsi que les propriétés physiques et spectroscopiques des amines ;
- d'expliquer la basicité des amines ;
- de prévoir la basicité relative de diverses amines et de divers amides d'après les effets de résonance et inductifs en cause ;
- de prévoir les produits obtenus et les conditions expérimentales nécessaires au cours des réactions suivantes permettant de préparer une amine :
  - alkylation de l'ammoniac et des amines,
  - synthèse de Gabriel,
  - réduction des composés nitrés (amines aromatiques),
  - réduction des amides et des nitriles,
  - amination réductrice des aldéhydes et des cétones ;
- d'expliquer la réactivité des amines ;
- de prévoir les produits obtenus et les conditions expérimentales nécessaires au cours des réactions suivantes sur les amines :
  - réaction avec un acide fort,
  - réaction avec un dérivé d'acide carboxylique,
  - réaction avec l'acide nitreux (amines aromatiques) et réaction des sels de diazonium obtenus avec divers nucléophiles,
  - couplage diazoïque ;
- d'illustrer les mécanismes réactionnels des réactions suivantes pour la préparation des amines :
  - alkylation de l'ammoniac et des amines,
  - synthèse de Gabriel ;
- d'illustrer les mécanismes réactionnels des réactions suivantes avec les amines :
  - réaction avec un acide fort,
  - réaction avec un dérivé d'acide carboxylique,
  - réaction avec l'acide nitreux,
  - couplage diazoïque ;
- de déterminer la structure d'une amine à l'aide de ses propriétés physiques et chimiques caractéristiques ;
- de concevoir la synthèse d'une amine (séquence des étapes et conditions réactionnelles utilisées) en se servant des réactions étudiées dans ce chapitre, ainsi que des réactions caractéristiques des alcanes, des alcènes, des alcynes, des composés aromatiques, des dérivés halogénés, des alcools, des éthers, des aldéhydes et cétones, et des acides carboxyliques et leurs dérivés.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Classification et nomenclature des amines

5.19 Nommez les amines suivantes.



5.20 Pour chaque composé de l'exercice précédent, déterminez la classe (primaire, secondaire ou tertiaire) et le type d'amine (aliphatique ou aromatique).

5.21 Écrivez une formule pour chacun des composés suivants.

a) isopropylamine
b) triméthylamine
c) 2,3-diméthylcyclopropanamine
d) 4-aminobutanal
e) 3-amino-5-méthylphénol
f) acide 3-(diméthylamino)benzoïque
g) 2-nitropropane-1,3-diamine
h) cyclopentyl(éthyl)isopropylamine
i) *N*-isobutyl-3-isopropylcyclohexanamine
j) *N*-méthyléthynamine

5.22 Donnez les structures des amines hétérocycliques suivantes.

a) *N*-méthylpyrrolidine
b) 3-chloropipéridine
c) 3,5-diméthylpyridine
d) 5-nitropyrimidine

Structure et propriétés physiques des amines

5.23 Classez les amines suivantes par ordre croissant de points d'ébullition et justifiez votre choix.

NH_2 N H N

5.24 Une série de réactions permet de transformer l'acétanilide en *N*-éthylaniline, puis en *N*,*N*-diéthylaniline. Quels changements seront notés dans le spectre infrarouge du produit formé au fil des transformations ?

H N O → H N → N

acétanilide *N*-éthylaniline *N*,*N*-diéthylaniline

Caractère basique des amines

5.25 Pour chacune des paires suivantes de composés, déterminez laquelle des amines est la base la plus forte.

a) butan-1-amine ou *tert*-butylamine
b) éthanamine ou éthanamide
c) aniline ou *p*-nitroaniline
d) HN ou HN

5.26 Dessinez la structure de l'amide diéthylé de l'acide lysergique (LSD) en milieu acide (HCl) (*voir la structure du LSD dans la rubrique « Chroniques d'une molécule – Un voyage animé très aminé, p. 232*).

5.27 Expliquez les différentes étapes permettant d'isoler les trois composants du mélange suivant.

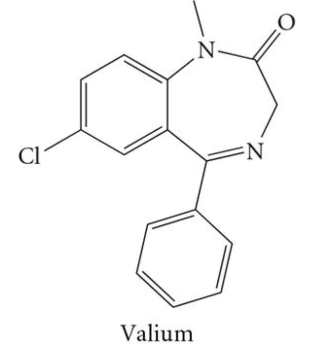
H N O   COOH NH_2

Préparation des amines

5.28 Dessinez les structures des produits organiques créés par les réactions suivantes.

a) Du bromoéthane avec un excès de butylamine.
b) Du 3-chloropentane avec un excès de diéthylamine.
c) De la cyclopentanamine avec un excès de 1-bromobutane.
d) Du 2-iodopropane avec du phtalimidure de potassium, suivi d'une hydrolyse basique à chaud.
e) Du *m*-dinitrobenzène avec de l'étain en milieu acide, suivi d'une hydrolyse basique.
f) Du butanamide avec de l'aluminohydrure de lithium dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide.
g) Du 3-cyanohexane avec de l'aluminohydrure de lithium dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide.
h) De la cyclopropanamine avec du butan-2-one, en présence de cyanoborohydrure de sodium et d'acide sulfurique, suivi d'une hydrolyse acide.

5.29 Dans les années 1950, le chimiste **Léo Sternbach** (1908-2005) de la compagnie Hoffmann-La Roche synthétisa une série de composés apparentés appelés « benzodiazépines ». Ceux-ci se révélèrent être de puissants anxiolytiques (médicaments utilisés contre l'anxiété). Après le Librium en 1960, Sternbach synthétisa en 1963 le Valium, qui devint le médicament le plus vendu en Amérique du Nord entre 1969 et 1982.

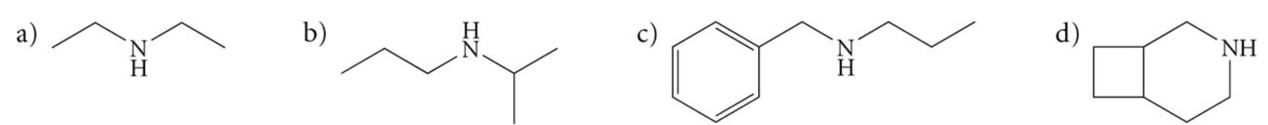


Valium

a) Lorsque le Valium est protoné en milieu acide, sur quel atome d'azote le proton se trouvera-t-il ? Pourquoi ?
b) Que produira le traitement du Valium avec un excès de $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide ? Le produit obtenu existera-t-il sous la forme de deux énantiomères ? Si oui, dessinez la forme *R*.

5.30 Proposez un mécanisme pour la synthèse de Gabriel effectuée sur le 1-bromobutane.

5.31 Toutes les amines suivantes ont été préparées à partir d'une amination réductrice. Déterminez la structure des amines et des aldéhydes (ou cétone) utilisés.



Réactions des amines

5.32 Déterminez les structures des composés A à I dans les réactions suivantes.

a) NH_2 / HN — $\xrightarrow{\text{HCl (excès)}}$ **A**

b) HN / NH_2 / O — $\xrightarrow{\text{HBr (excès)}}$ **B**

c) 2 —NH_2 + **C** ⟶ —NH + **D**

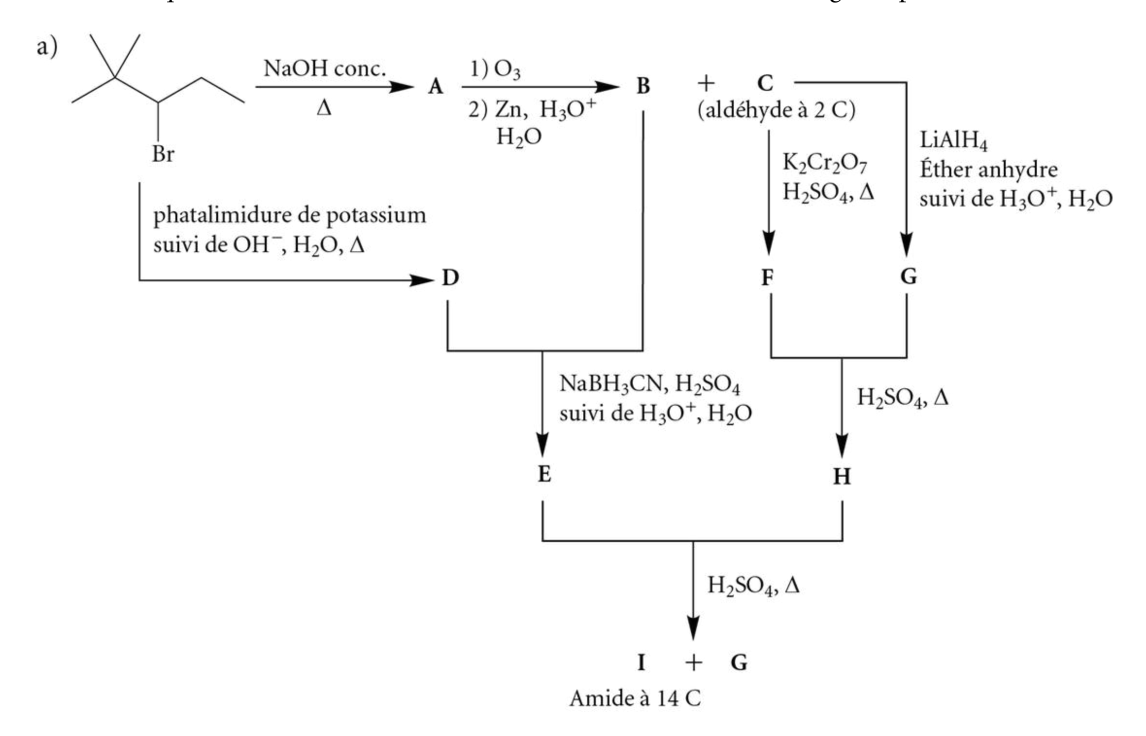
d) NH_2 / O / O — $\xrightarrow{\Delta}$ **E** + **F**

e) 2 NH_2 + O / O / O ⟶ **G** + **H**

f) COCl / COCl + NH_3 (excès) ⟶ **I** + 2 NH_4Cl

5.33 Dans les séquences de réactions suivantes, nommez les substances désignées par les lettres A à J.

a)



b)

H N O

H_3O^+, H_2O Δ

A + B

LiAlH$_4$, Éther anhydre suivi de H_3O^+, H_2O → G

PBr$_3$ → H

NH$_3$ (excès) → I

(excès)

→ J + Sel d'amine

B → NaNO$_2$, HCl 0 °C → C

KCN CuCN → D

H_3O^+, H_2O Δ → E

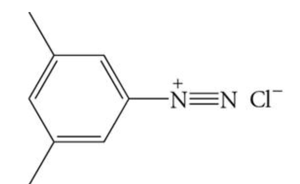
SOCl$_2$ pyridine → F

5.34 Quel est le produit organique généré lorsque le chlorure de 3,5-diméthylbenzènediazonium est traité avec les réactifs suivants ?

a) H_3O^+, H_2O, Δ b) H_3PO_2

c) CuCN, KCN d) HBF_4, Δ

e) éthoxybenzène f) *p*-isopropylaniline

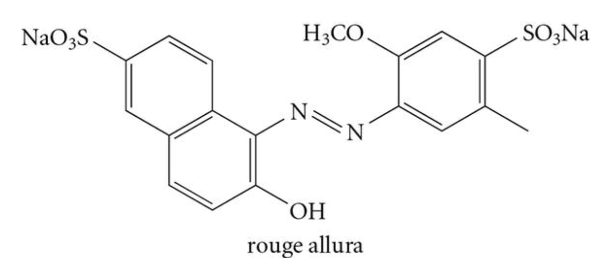


chlorure de 3,5-diméthylbenzènediazonium

5.35 Synthétisez les composés suivants en utilisant seulement le benzène comme produit organique de départ.

a) *m*-chlorophénol b) *p*-chlorophénol c) acide *p*-bromobenzoïque

5.36 Le colorant alimentaire rouge allura (rouge n° 40 [F. D. C.], appellation américaine, ou E129, appellation européenne) est utilisé notamment dans les jus et les gelées de fruits, la crème glacée et les bonbons. Donnez l'équation du couplage diazoïque qui produit ce colorant.



rouge allura



Synthèses impliquant les réactions des amines

5.37 Effectuez les synthèses ci-dessous en n'utilisant comme substrat organique que le composé indiqué au départ.

a) →

H N O

b) Br →

N H

5.38 Effectuez les synthèses ci-dessous en faisant un couplage diazoïque et en n'utilisant comme substrat organique que le composé indiqué au départ.

a) toluène en

b) benzène en

Exercices d'intégration

5.39 Découverte et isolée en 1948, la sérotonine (appelée également « 5-hydroxytryptophane », ou « 5-HT ») est un neurotransmetteur du système nerveux central associé aux émotions, au sommeil, au maintien de la température corporelle, aux pulsions sexuelles et au contrôle de l'appétit. La sérotonine est synthétisée dans le corps à partir de l'acide aminé tryptophane (*voir la section 6.2.1, p. 256*).

Une déficience en sérotonine dans les synapses peut être problématique : elle entraîne un changement dramatique de l'humeur et du comportement, et elle peut même mener à la dépression. Certains médicaments tels que la fluoxétine (Prozac) ou la sertraline (Zoloft) combattent la dépression en empêchant la recapture de la sérotonine dans les synapses, ce qui augmente sa concentration.

sérotonine

fluoxétine (Prozac)

sertraline (Zoloft)

a) Il y a formation d'un sel lorsque la sérotonine est traitée avec un acide fort. Quel atome d'azote est alors le plus probablement protoné ? Pourquoi ?

b) Deux étapes sont nécessaires pour transformer la sérotonine en mélatonine, l'hormone du sommeil. Quelles sont-elles ? Quels réactifs peuvent être utilisés ?

c) Le Prozac peut être synthétisé par amination réductrice. Quelles sont les deux possibilités à cet égard ?

d) Quelle est la configuration absolue des deux carbones asymétriques du Zoloft ?

e) Si la dernière étape de synthèse du Zoloft était la réduction d'un amide, quelle serait la structure de cet amide ?

mélatonine

5.40 En 1809, le chimiste français **Nicolas-Louis Vauquelin** (1763-1829) isola des feuilles de tabac (*Nicotiana tabacum*) la nicotine, nommée ainsi en l'honneur de Jean Nicot, qui fit connaître le tabac à la cour de France au XVIe siècle. La nicotine est un alcaloïde à effet stimulant qui provoque une libération d'adrénaline, mais qui, malheureusement, engendre une forte dépendance à long terme.

a) Comment les deux types d'hétérocycles présents dans la nicotine sont-ils nommés ?
b) Quelle est la configuration absolue du carbone asymétrique de la nicotine naturelle ?
c) L'une des synthèses de la nicotine fait intervenir la nornicotine, qui a la même structure que la nicotine, mais sans groupement méthyle sur l'atome d'azote du cycle à cinq carbones. La nornicotine est d'abord transformée en un dérivé par réaction avec le CH_3OCOCl en présence de triéthylamine, puis en nicotine par réduction. Quel est ce dérivé formé et quels réactifs faudrait-il utiliser pour la réduction ?



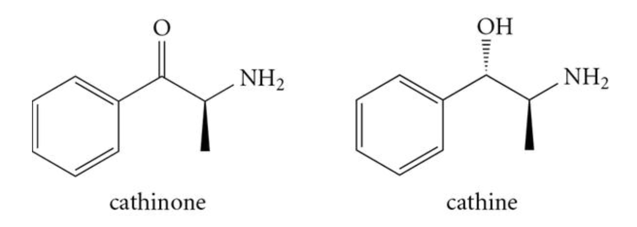
nicotine

5.41 Le méthylphénidate, ou Ritalin, a été mis en marché en 1954 par la compagnie pharmaceutique Ciba (maintenant Novartis) pour traiter les cas de dépression et de fatigue chronique. De façon surprenante, il est également prescrit depuis les années 1960 aux enfants ayant un trouble de déficit de l'attention ou de l'hyperactivité (TDAH), bien que son efficacité à long terme soit de plus en plus remise en cause pour cette maladie.

a) Que créerait la réaction du méthylphénidate avec de l'anhydride éthanoïque en présence de pyridine ?
b) Quel produit est obtenu au cours de la réduction du dérivé obtenu en a) par un excès de $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide ?
c) Le chauffage d'une solution concentrée de méthylphénidate crée une petite quantité d'un composé ayant près de deux fois la masse molaire de celui-ci. Quelle est la structure de ce composé ?

méthylphénidate (Ritalin)

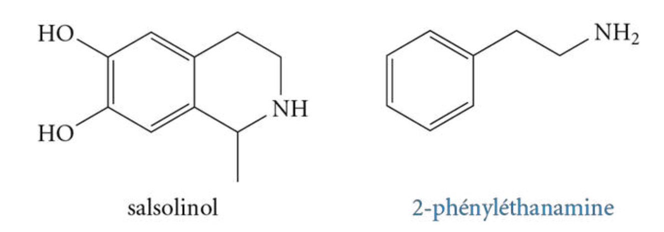
5.42 Le khat (*Catha edulis*) est un arbuste qui croît en Afrique orientale et dans la péninsule arabique. Ses feuilles sont mâchées pour obtenir un effet euphorisant. Cet effet est dû à la présence de deux amines, la cathinone et la cathine, qui empêchent notamment la recapture des neurotransmetteurs (l'épinéphrine et la norépinéphrine) associés à l'état d'éveil et à l'attention.





a) La réduction de la cathinone en cathine crée deux produits. Quelle est la relation isomérique entre eux ?
b) Quels réactifs peuvent être employés pour transformer la cathine en cathinone ?
c) Comment distinguer la cathine de la cathinone par spectroscopie infrarouge ?

5.43 Le chocolat, produit à partir des fèves du cacaoyer (*Theobroma*, « la nourriture des dieux », *cacao*), fut introduit en Europe dès 1528 par le conquistador espagnol Hernán Cortés. D'abord boisson des riches, il devint peu à peu abordable : le XIX[e] siècle vit apparaître une profusion de nouvelles façons de le présenter, soit sous forme de barre de chocolat solide (les chocolatiers anglais Fry, en 1847, et John Cadbury, en 1849), de chocolat au lait (le chocolatier suisse Jean Tobler, en 1870) ou de chocolat fondant (le chocolatier suisse Rodolphe Lindt, en 1879). Il est connu aujourd'hui que son attrait vient en partie des effets euphorisants de quelques-unes des substances qui le composent, notamment le salsolinol et la 2-phényléthanamine.



salsolinol — 2-phényléthanamine



a) Dessinez l'énantiomère *R* du salsolinol.
b) Le salsolinol est synthétisé en laboratoire en formant d'abord un lactame (réaction intramoléculaire) à partir d'un précurseur contenant un groupement fonctionnel ester. Par la suite, le lactame est réduit avec du $LiAlH_4$ dans l'éther anhydre, suivi d'une hydrolyse acide. Quelle est la structure de ce précurseur ?
c) Comment la 2-phényléthanamine pourrait-elle être synthétisée en deux étapes à partir du bromure de benzyle ($PhCH_2Br$) ?

5.44 L'oseltamivir, mieux connu sous le nom de Tamiflu, est commercialisé actuellement par la compagnie suisse Hoffman-La Roche. Cet inhibiteur de la neuraminidase intervient dans le processus de reproduction du virus de la grippe aviaire (H5N1). Bien que son utilisation soit recommandée en cas de pandémie, il se pourrait que l'apparition rapide de résistance virale, déjà notée dans certains cas en 2005, entrave sérieusement son efficacité.

a) Quelle est la configuration absolue de chacun des carbones asymétriques du composé ?
b) Quels produits organiques l'hydrolyse basique à chaud de l'oseltamivir créera-t-elle ?

oseltamivir (Tamiflu)

5.45 Effectuez les synthèses ci-dessous en n'utilisant comme substrat organique que le composé indiqué au départ.

a)

b)

6 Protides



Connue depuis 4500 ans, la soie est obtenue de la chenille *Bombyx mori* (ou ver à soie). Durant sa métamorphose en papillon, cette chenille sécrète une fibre pour s'enrober dans un cocon et se protéger des intempéries. Ce cocon est fabriqué à partir d'un fil unique pouvant atteindre de 500 à 1500 mètres de long. Ce fil est un polypeptide contenant principalement deux acides aminés, l'alanine et la glycine.

H_2N — CO_2H alanine

H_2N — CO_2H glycine

Élément de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines, glucides.

cheneliere.ca/chimieorganique www

› Mots clés

Tout comme les monosaccharides sont les unités de base des oligosaccharides et des polysaccharides (*voir le chapitre 2*), les acides aminés sont les unités de base des peptides et des polypeptides (ou protéines). Les protides (englobant les acides aminés, les peptides et les protéines) font partie intégrante du monde vivant et assurent la majorité des fonctions cellulaires. Leurs fonctions biologiques couvrent un spectre très large d'activités. À titre d'exemple, plusieurs protides sont des constituants majeurs dans la charpente des systèmes vivants (peau, muscles, poils, griffes, etc.), alors que d'autres régularisent d'innombrables processus biochimiques (digestion, glycémie, pression artérielle, contractions musculaires, etc.). Ils font également partie intégrante des venins mortels, mais ils peuvent aussi être de puissants médicaments.

Le présent chapitre traite donc des structures et des réactions chimiques apparentées aux protides.

6.1 Classification des protides

Les Égyptiens utilisaient déjà la gélatine (extraite des os et de la peau des animaux) et l'albumine des blancs d'œufs comme liants pour coller les morceaux d'ivoire et d'ébène ou pour fixer les pigments sur la pierre. Mais ce n'est qu'au XVIIIe siècle que l'intérêt relatif à la nature et aux propriétés de ces substances agglutinantes (du latin *gluten* signifiant « colle ») s'est vraiment manifesté.

En 1789, le chimiste français **Antoine François de Fourcroy** (1755-1809) cite les caractéristiques de ces substances : goût insipide, solubles dans l'eau froide et très solubles dans l'ammoniaque, formant un précipité lorsque chauffées. Au début du XIXe siècle, plusieurs constituants fondamentaux sont isolés ; ils seront appelés plus tard « acides aminés ». C'est le cas de la glycine et de la leucine, qui sont extraites respectivement de la gélatine et de tissus musculaires. En 1839, le chimiste hollandais **Gerrit Jan Mulder** (1802-1880) constate que des substances agglutinantes d'origines diverses, telles la gélatine, l'albumine et la caséine (du lait), ont des formules empiriques très similaires : elles pourraient donc être constituées d'une unité de base commune. Comme ces substances agglutinantes se trouvent un peu partout dans les règnes végétal et animal, le chimiste suédois **Jöns Jacob Berzelius** (1779-1848) leur donne le nom « protéines » (du grec *proteios* signifiant « de première importance »).

Au XXe siècle, il est démontré que les protéines sont en fait des polymères d'acides aminés. C'est au congrès de Karlsbad, en 1902, que le grand chimiste allemand **Hermann Emil Fischer** (1852-1919) confirme le processus d'hydrolyse des protéines : elles se décomposent d'abord en fragments plus petits, que Fischer appelle « peptides » (l'équivalent des oligosaccharides dans les glucides), puis en unités de base, les acides aminés (*voir la figure 6.1*).

Figure 6.1
Niveaux de complexité structurale des protides

$$\text{Protéines} \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\ H_2O} \text{Peptides} \xrightarrow[\Delta]{H_3O^+,\ H_2O} \text{Acides aminés}$$

6.2 Nature et classification des acides aminés

Les acides aminés sont classés en fonction de la position du groupement amine par rapport au groupement acide. Leurs propriétés sont abordées dans les sections qui suivent.

6.2.1 Acides α-aminés

Comme cela a été mentionné précédemment, l'hydrolyse acide à chaud des protéines en libère les unités fondamentales, les acides aminés. Une hydrolyse basique décomposerait plusieurs acides aminés et entraînerait une racémisation du carbone asymétrique présent. L'analyse de ces acides aminés montre qu'ils comportent tous au moins un groupement fonctionnel acide carboxylique et un groupement fonctionnel amine situés sur le carbone adjacent (α) au groupement carboxyle : ce sont donc des **acides α-aminés.** La figure 6.2 montre la formule générale des acides α-aminés.

Figure 6.2
Formule générale des acides α-aminés

$$H_2N-\overset{\overset{\large R}{|}}{\underset{\underset{\large H}{|}}{C}}{}^{\alpha}-COOH$$

R = chaîne latérale carbonée ou H

Les acides α-aminés naturels (ou génétiquement codés par les acides nucléiques, *voir le chapitre 7*) étant présents dans les peptides et les protéines (d'origine végétale ou animale) sont au nombre de 22. Ils sont habituellement classés selon la nature de leur chaîne latérale carbonée (hydrophobe, hydrophile, acide ou basique) et symbolisés par un code à trois lettres ou, plus récemment, par un code à une lettre. La figure 6.3 énumère les noms, les symboles et les structures de ces 22 acides α-aminés.

Figure 6.3 Noms, symboles et structures des acides α-aminés

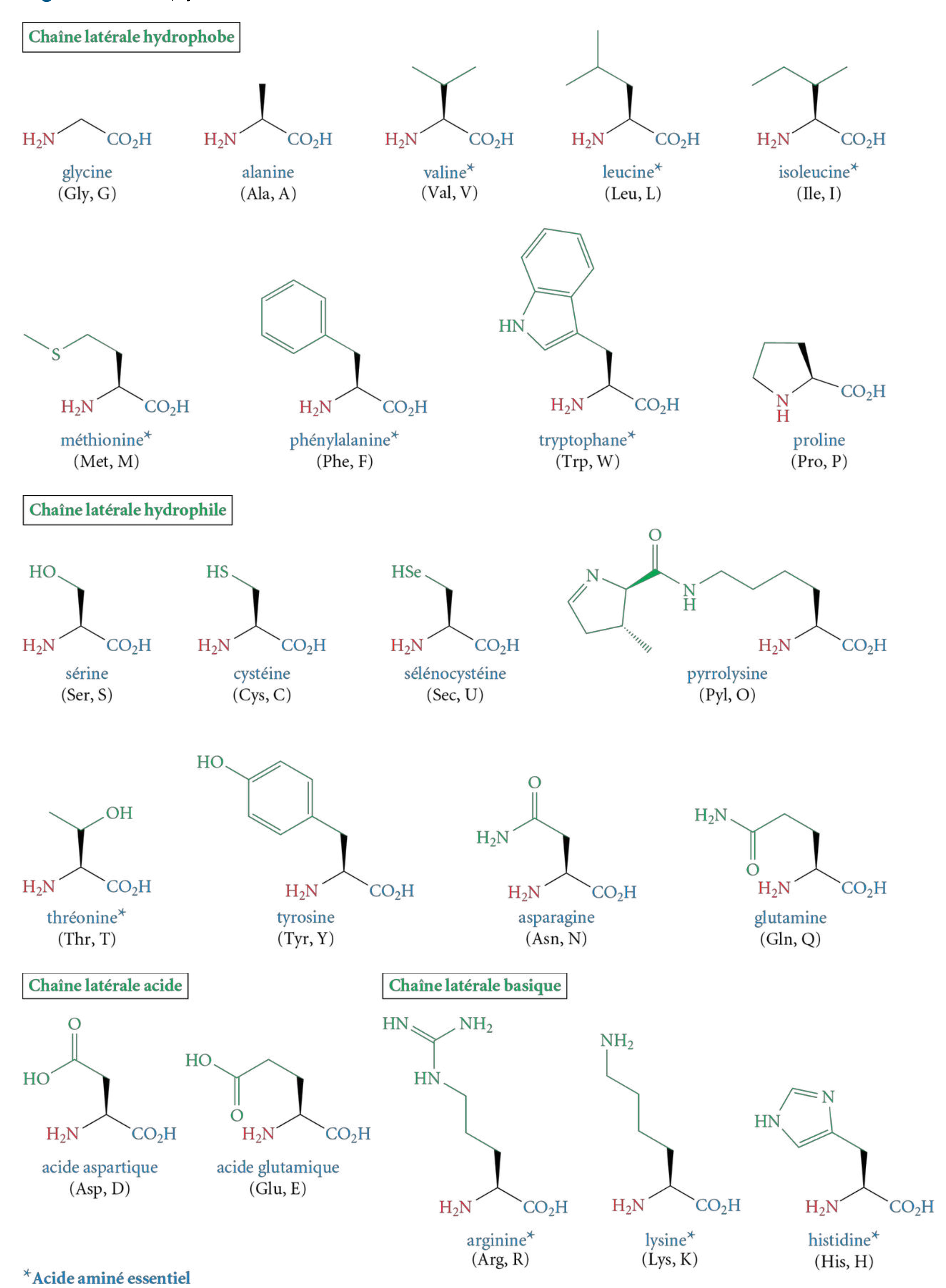


Figure 6.4
Projections de Fischer d'un acide aminé de série L et du L-glycéraldéhyde

COOH
H_2N — C — H
R
Acide aminé de série L

CHO
HO — C — H
CH_2OH
L-glycéraldéhyde

L'acide aminé le plus simple est la glycine (ou acide 2-aminoéthanoïque). Cet acide aminé ne comporte pas de chaîne latérale sur le carbone α (R=H) et n'a donc pas de carbone asymétrique. Tous les autres acides aminés possèdent au moins le carbone α comme carbone asymétrique. Par analogie avec la projection de Fischer du L-glycéraldéhyde, les acides aminés naturels sont de série L (*voir la figure 6.4*).

L'isomérisation d'un acide aminé de la série L à la série D est possible, mais souvent empêchée chez les organismes vivants. Après la mort, une lente racémisation s'effectue, mais la vitesse dépend de la nature de l'acide aminé, du pH et de la température : par exemple, l'acide aspartique a une demi-vie d'isomérisation de 3000 ans à 25 °C et à pH 7. Le degré d'isomérisation des acides aminés est très souvent utilisé en archéologie comme méthode de datation, et son utilisation demande un échantillon beaucoup plus faible que celle au carbone 14 (^{14}C).

Le carbone asymétrique des acides aminés est, dans la majorité des cas, de configuration *S*. La chaîne latérale de l'isoleucine et de la thréonine possède aussi un autre carbone asymétrique, qui est de configuration *R*.

En 1806, le chimiste et pharmacien français **Nicolas Louis Vauquelin** (1763-1829) fut le premier à isoler un acide aminé, l'asparagine, à partir du jus d'asperge. Le dernier acide aminé isolé à ce jour est la pyrrolysine, découverte en 2002 dans le microbe *Methanosarcina barkeri* par une équipe américaine de l'Université d'État de l'Ohio. Parmi les 22 acides aminés génétiquement codés, seule la pyrrolysine se trouve exclusivement chez les microorganismes ; la sélénocystéine est présente dans les microbes, mais aussi dans les cellules des mammifères.



En 1806, Nicolas Louis Vauquelin (1763-1829), chimiste et pharmacien français, isola un premier acide aminé, l'asparagine, à partir du jus d'asperge.

Plusieurs êtres vivants ne peuvent synthétiser certains acides aminés nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme. Ceux-ci doivent donc être obtenus à partir du régime alimentaire ; ils sont dits **acides aminés essentiels**. Chez les humains, huit acides aminés sont essentiels, soit la valine, la leucine, l'isoleucine, la phénylalanine, le tryptophane, la thréonine, la méthionine et la lysine. Il faut aussi ajouter l'histidine et l'arginine (acides aminés semi-essentiels) pour les enfants. Ces acides aminés sont marqués d'un astérisque dans la figure 6.3 (*voir page précédente*). Les céréales (maïs, orge, blé, riz) sont particulièrement recommandées pour permettre de combler les besoins de l'organisme en acides aminés essentiels.

6.2.2 Autres acides α-aminés

Les peptides et les protéines peuvent souvent contenir des acides aminés qui ne font pas partie des acides aminés énumérés dans la figure 6.3. C'est le cas, entre autres, pour la cystine, la 4-hydroxyproline (ou simplement hydroxyproline) et la ε-*N*-méthyllysine (*voir la figure 6.5*). Ces acides aminés résultent d'une transformation biochimique des acides aminés qui leur sont précurseurs, soit respectivement la cystéine, la proline et la lysine.

Figure 6.5
Structures de la 4-hydroxyproline, de la cystine et de la ε-*N*-méthyllysine

cystine | 4-hydroxyproline (Hyp) | ε-*N*-méthyllysine

L'hydroxyproline est un constituant majeur du collagène (*voir la section 6.7.4.2 E, p. 287*) ; elle se trouve entre autres dans la peau et les os.

La cystine est l'équivalent de deux molécules de cystéine réunies. Cet acide aminé est notamment présent dans les ongles, les cheveux et la laine. Les liens unissant la cystine à d'autres acides aminés sont difficiles à briser, et seuls quelques organismes possèdent les enzymes pour en assurer l'hydrolyse. C'est le cas de la mite *Tineola bisselliella*, qui se fait ainsi un festin des vêtements de laine.



La mite *Tineola bisselliella* se nourrit notamment de laine, qui contient un grand pourcentage de cystine.

La ε-*N*-méthyllysine, quant à elle, est notamment présente dans les protéines contractiles (comme la myosine et l'actine), lesquelles sont responsables du fonctionnement des muscles.

6.2.3 Acides *β*-aminés

Par définition, un **acide *β*-aminé** possède le groupement amino sur le carbone β adjacent au groupement carboxyle. Quoique beaucoup moins présents dans les organismes vivants, les acides β-aminés n'en jouent pas moins un rôle particulier. Ainsi, chez les mammifères, la β-alanine (*voir la figure 6.6*) fait partie de la coenzyme A ainsi que de la carnosine et de l'ansérine, des dipeptides présents dans les muscles et le cerveau. Chez ces mêmes mammifères, l'absence d'enzymes capables d'hydrolyser les peptides contenant un acide β-aminé fait en sorte que ceux-ci se retrouvent intacts dans l'urine et constituent un moyen de doser la part de l'alimentation à base de viande dans le régime complet d'une personne.

Les acides β-aminés sont également présents chez les bactéries : ils sont alors engagés dans la constitution des lipoprotéines (protéines chimiquement liées à des lipides). Dans les années 1970, deux antibiotiques ont été isolés du bacille *Bacillus subtilis*, soit l'iturine A et la mycosubtiline. Chaque antibiotique contient de l'acide iturinique, un acide β-aminé à longue chaîne de carbones (*voir la figure 6.6*).

Figure 6.6
Structures de la β-alanine et de l'acide iturinique

H_2N β α CO_2H
β-alanine

H_2N β α CO_2H
acide iturinique

Figure 6.7
Structure de la taurine

H_2N β α SO_3H
taurine



La boisson énergisante Red Bull contient de la taurine, un analogue de la β-alanine.

Quant à la taurine, un analogue de la β-alanine dans lequel un acide sulfonique remplace l'acide carboxylique (*voir la figure 6.7*), elle est naturellement présente dans le corps humain et remplit divers rôles (neurotransmetteur, antioxydant, digestion des lipides, modulateur de la contraction des muscles, etc.). La taurine a fait la manchette ces dernières années, puisque présente en très grande quantité dans les boissons énergisantes comme le Red Bull. La vente de ce produit est légale dans plusieurs pays, dont le Canada. Les effets à long terme concernant l'absorption de doses massives de ce stimulant restent inconnus à ce jour.

6.3 Caractère dipolaire et point isoélectrique des acides aminés

En solution, les acides aminés peuvent exister sous différentes formes chargées selon le pH utilisé. Cette propriété est mise à profit pour la séparation des acides aminés par électrophorèse.

6.3.1 Nature des formes présentes en solution

Les acides aminés ont des propriétés très différentes des acides carboxyliques et des amines dont ils sont issus. Alors que l'acide éthanoïque et l'éthylamine ont respectivement des points de fusion de 16 °C et de −81 °C, la glycine, combinant les deux groupements fonctionnels, décompose à 233 °C sans avoir fondu.

Les acides carboxyliques sont acides en solution aqueuse (*voir le chapitre 3*), alors que les amines sont basiques (*voir le chapitre 5*). La présence simultanée de ces deux groupements fonctionnels rend l'acide aminé **amphotère**, c'est-à-dire qu'il se comporte à la fois comme

Figure 6.8
Acide aminé sous la forme d'un zwitterion

un acide et comme une base. Il se crée ainsi en solution une espèce appelée **zwitterion** (de l'allemand *zwitter* signifiant « hybride »), ou sel interne, dans laquelle le groupement amino est protoné et le groupement carboxyle a perdu son proton (*voir la figure 6.8*). Cette forme est prédominante dans un large éventail de pH et explique les propriétés physiques des acides aminés, soit un point de fusion plus élevé ainsi qu'une mauvaise solubilité dans les solvants organiques. Cette forme est en équilibre en solution avec d'autres formes chargées, et la proportion relative de chaque forme varie selon le pH du milieu et les valeurs des constantes d'acidité et de basicité de chaque acide aminé (*voir la figure 6.9*).

Figure 6.9
Équilibre en solution entre les différentes formes possibles d'un acide aminé

REMARQUE

La relation entre un acide et sa base conjuguée est représentée en chimie des solutions par l'équation d'Henderson-Hasselbalch ($pH = pK_a + \log$ ([base conjuguée] ÷ [acide])).

Pour la glycine, le groupement carboxyle a un pK_a de 2,34 ; lorsque le pH du milieu atteint cette valeur, il existe en solution autant de formes cationiques (charge nette positive) que de formes zwitterioniques (charge nette nulle). Pour tout pH inférieur à cette valeur, la forme cationique de la glycine prédomine. De même, puisque la valeur de pK_a de l'amine protonée de la glycine est de 9,60, la forme anionique prédomine pour tout pH supérieur à cette valeur. Le domaine de pH intermédiaire, soit de 2,34 à 9,60, verra donc une prédominance de la forme zwitterionique, de charge nette nulle.

Pour chaque acide aminé, il existe un et un seul pH distinct pour lequel il n'existe en solution que la forme zwitterionique : il s'agit du **point isoélectrique (pI).**

Pour la grande majorité des acides aminés, ce point isoélectrique se situe habituellement autour de 6 (et non de 7), comme l'indique le tableau 6.1. Ce phénomène s'explique par la capacité différente des deux groupements fonctionnels présents à libérer des protons en solution, l'acide carboxylique étant un meilleur acide ($pK_a \approx 2\text{-}3$) que l'amine protonée ($pK_a \approx 9\text{-}10$).

Le tableau 6.1 indique que la valeur du pI d'un acide aminé ne comportant qu'un seul de chacun des groupements fonctionnels acide carboxylique et amine protonée correspond environ à la moyenne des pK_a de ces deux groupements. Ainsi, pour la glycine, le pI calculé est de 5,97, soit (2,34 + 9,60) ÷ 2.

Exemple 6.1

Dessinez les formes possibles de l'asparagine en solution et déterminez les domaines de pH dans lesquels ces formes sont prédominantes.

Solution

La forme cationique est prépondérante lorsque le pH est inférieur à 2,02, la forme zwitterionique pour un pH de 2,02 à 8,80 et la forme anionique pour un pH supérieur à 8,80.

Tableau 6.1 Constantes d'acidité et points isoélectriques des acides aminés

Acide aminé (codes)[a]	Chaîne latérale R	pK_a (α-COOH)	pK_a (α-NH_3^+)	pK_a (COOH/NH_3^+) (chaîne latérale)	pI
acide aspartique (Asp, D)	—CH_2COOH	2,09	9,82	3,86	2,98
acide glutamique (Glu, E)	—CH_2CH_2COOH	2,19	9,67	4,25	3,22
alanine (Ala, A)	—CH_3	2,34	9,69	–	6,00
arginine (Arg, R)	—$(CH_2)_3NHC(NH)NH_2$	2,17	9,04	12,48	10,76
asparagine (Asn, N)	—CH_2CONH_2	2,02	8,80	–	5,41
cystéine (Cys, C)	—CH_2SH	1,96	10,28	8,18	5,97
glutamine (Gln, Q)	—$CH_2CH_2CONH_2$	2,17	9,13	–	5,65
glycine (Gly, G)	—H	2,34	9,60	–	5,97
histidine (His, H)	—$CH_2(C_3H_3N_2)$	1,82	9,17	6,00	7,59
isoleucine (Ile, I)	—$CH(CH_3)CH_2CH_3$	2,36	9,60	–	5,98
leucine (Leu, L)	—$CH_2CH(CH_3)_2$	2,36	9,60	–	5,98
lysine (Lys, K)	—$(CH_2)_3CH_2NH_2$	2,18	8,95	10,53	9,74
méthionine (Met, M)	—$CH_2CH_2SCH_3$	2,28	9,21	–	5,74
phénylalanine (Phe, F)	—CH_2Ph	1,83	9,13	–	5,48
proline (Pro, P)	—$CH_2CH_2CH_2$—	1,99	10,60	–	6,30
sérine (Ser, S)	—CH_2OH	2,21	9,15	–	5,68
thréonine (Thr, T)	—$CH(OH)CH_3$	2,09	9,10	–	5,60
tryptophane (Trp, W)	—$CH_2(C_8H_6N)$	2,38	9,39	–	5,89
tyrosine (Tyr, Y)	—CH_2—C_6H_4—OH	2,20	9,11	10,07	5,66
valine (Val, V)	—$CH(CH_3)_2$	2,32	9,62	–	5,97

a. Les valeurs des points isoélectriques de la sélénocystéine et de la pyrrolysine n'ont pas encore été confirmées.

REMARQUE

Le pK_a du deuxième groupement carboxyle (3,86 pour l'acide aspartique) est similaire à celui des acides carboxyliques standard, mais significativement plus élevé que celui du groupement carboxyle de la chaîne principale (2,09 pour l'acide aspartique). Cette acidité accrue est due à l'effet inductif attractif du groupement amine adjacent.

Exercice 6.1 Dessinez la forme prépondérante des acides aminés suivants au pH spécifié.

a) glycine, pH 13,50 b) isoleucine, pH 1,05 c) proline, pH 6,30

Les acides aminés possédant un groupement carboxyle supplémentaire dans la chaîne latérale (acides aspartique et glutamique) ont une valeur de pI significativement plus basse. La valeur de ce pI est alors calculée en utilisant la moyenne des pK_a, mais en utilisant les deux valeurs de pK_a les plus petites : l'acide aspartique a donc un pI de 2,98, soit (2,09 + 3,86) ÷ 2.

De même, les acides aminés possédant un groupement amine supplémentaire sur la chaîne latérale ont une valeur de pI supérieure. Dans ce cas, la valeur du pI est calculée en utilisant la moyenne des deux valeurs de pK_a les plus élevées : la lysine a donc un pI de 9,74, soit (8,95 + 10,53) ÷ 2.

Exemple 6.2

Dessinez toutes les formes de l'acide aspartique et de la lysine, et déterminez les domaines de pH dans lesquels ces formes sont prédominantes.

Solution

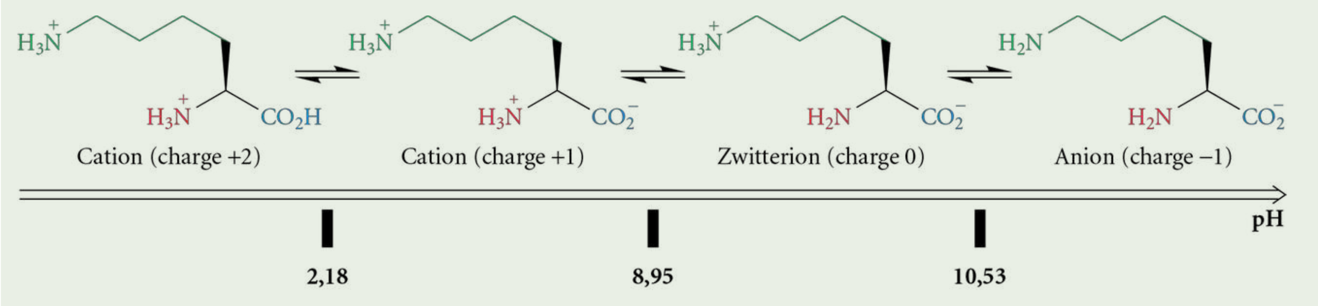
a) Puisque les trois pK_a de l'acide aspartique sont 2,09 (α-COOH), 3,86 (COOH, chaîne latérale) et 9,82 (α-NH_3^+), les formes prépondérantes dans les différents domaines de pH sont :

Cation (charge +1) ⇌ Zwitterion (charge 0) ⇌ Anion (charge −1) ⇌ Anion (charge −2)

pH : 2,09 — 3,86 — 9,82

La forme cationique de charge +1 est prépondérante aux pH inférieurs à 2,09, la forme zwitterionique de charge nulle est prépondérante pour les pH entre 2,09 et 3,86, la forme anionique de charge −1 est prépondérante pour les pH de 3,86 à 9,82 et la forme anionique de charge −2 est prépondérante aux pH supérieurs à 9,82.

b) Puisque les trois pK_a de la lysine sont 2,18 (α-COOH), 8,95 (α-NH_3^+) et 10,53 (NH_3^+, chaîne latérale), les formes prépondérantes dans les différents domaines de pH sont :



La forme cationique de charge +2 est prépondérante aux pH inférieurs à 2,18, la forme cationique de charge +1 est prépondérante pour les pH entre 2,18 et 8,95, la forme zwitterionique de charge nulle est prépondérante pour les pH de 8,95 à 10,53 et la forme anionique de charge −1 est prépondérante aux pH supérieurs à 10,53.

Exercice 6.2 Dessinez la forme prépondérante des acides aminés suivants au pH spécifié.

a) acide glutamique, pH 11,50 b) histidine, pH 3,45 c) arginine, pH 10,00

6.3.2 Variation de la charge nette d'un acide aminé selon le pH de la solution

Les exemples précédents ont montré que lorsque le pH d'une solution aqueuse correspond au point isoélectrique de l'acide aminé, celui-ci existe exclusivement sous la forme zwitterionique. Sa solubilité dans l'eau est alors minimale, puisque la charge nette de la molécule est nulle (les formes cationiques et anioniques sont beaucoup plus solubles).

La situation est toutefois différente lorsqu'un acide aminé est placé dans une solution dont le pH ne correspond pas à son pI. Il existe alors des quantités non négligeables de formes chargées en solution, soit positives lorsque le pH est plus petit que le pI,

Tableau 6.2

Charge effective moyenne d'un acide aminé en fonction du pH de la solution

pH	Charge effective
pH < pI	+
pH = pI	0
pH > pI	–

soit négatives lorsque le pH est plus grand que le pI. La charge effective moyenne d'un acide aminé varie donc selon le pH (*voir le tableau 6.2*) et elle est d'autant plus importante que le pH du milieu est différent du pI de l'acide aminé.

Exemple 6.3

Quelle est la charge effective moyenne de la glycine, de l'acide aspartique et de la lysine au pH physiologique (7,35) ?

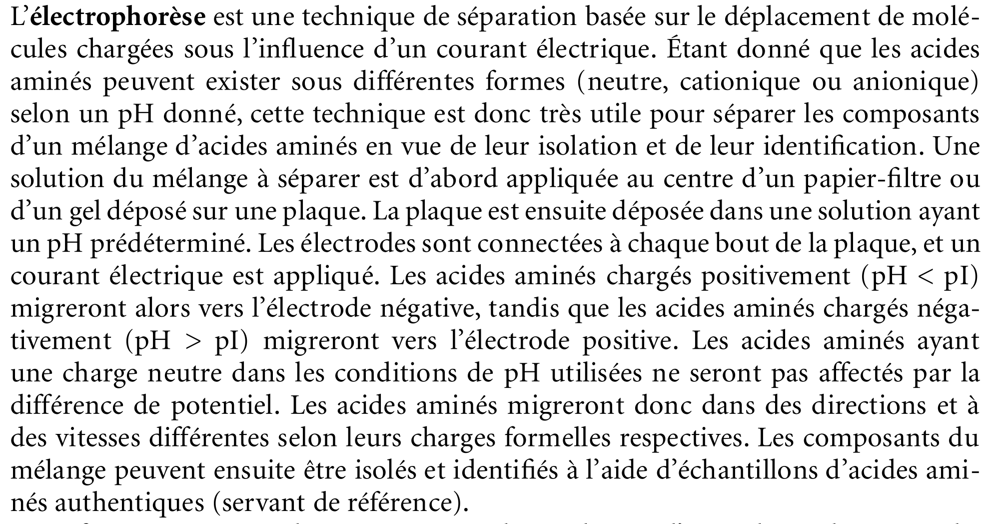
Solution

Pour la glycine, 7,35 > pI (5,97), donc charge négative.

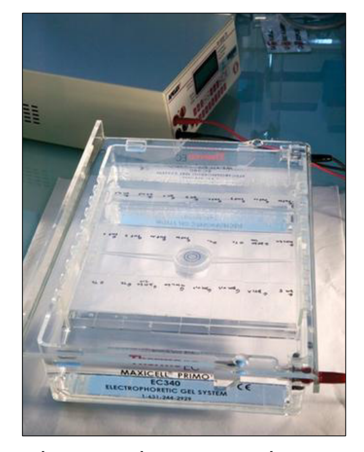
Pour l'acide aspartique, 7,35 > pI (2,98), donc charge négative. Cette charge est plus importante que celle de la glycine, car l'écart entre le pH et le pI est plus important.

Pour la lysine, 7,35 < pI (9,74), donc charge positive.

6.3.3 Séparation des acides aminés par électrophorèse



L'**électrophorèse** est une technique de séparation basée sur le déplacement de molécules chargées sous l'influence d'un courant électrique. Étant donné que les acides aminés peuvent exister sous différentes formes (neutre, cationique ou anionique) selon un pH donné, cette technique est donc très utile pour séparer les composants d'un mélange d'acides aminés en vue de leur isolation et de leur identification. Une solution du mélange à séparer est d'abord appliquée au centre d'un papier-filtre ou d'un gel déposé sur une plaque. La plaque est ensuite déposée dans une solution ayant un pH prédéterminé. Les électrodes sont connectées à chaque bout de la plaque, et un courant électrique est appliqué. Les acides aminés chargés positivement (pH < pI) migreront alors vers l'électrode négative, tandis que les acides aminés chargés négativement (pH > pI) migreront vers l'électrode positive. Les acides aminés ayant une charge neutre dans les conditions de pH utilisées ne seront pas affectés par la différence de potentiel. Les acides aminés migreront donc dans des directions et à des vitesses différentes selon leurs charges formelles respectives. Les composants du mélange peuvent ensuite être isolés et identifiés à l'aide d'échantillons d'acides aminés authentiques (servant de référence).

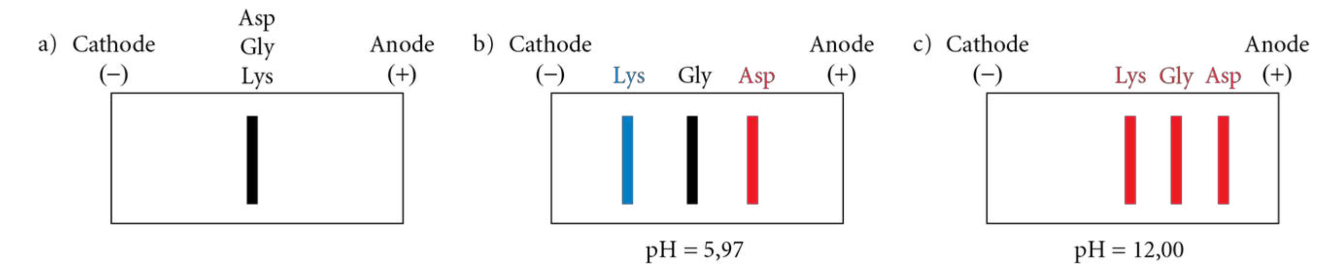


L'électrophorèse est une méthode de séparation des acides aminés fondée sur leurs différences de charge dans une solution aqueuse, à un pH donné.

La figure 6.10 montre la séparation par électrophorèse d'un mélange de trois acides aminés (acide aspartique (Asp), glycine (Gly) et lysine (Lys)), à deux pH différents (5,97 et 12,00). Un trait noir indique un acide aminé de charge nulle, alors qu'un trait rouge indique un acide aminé de charge effective moyenne négative et un trait bleu, un acide aminé de charge effective moyenne positive.

Le mélange des trois acides aminés est d'abord déposé au centre du support solide, le pH de la solution est ajusté à 5,97 et le champ électrique est appliqué. Puisque la glycine a un pI égal au pH de la solution, la charge effective moyenne est donc nulle

Figure 6.10 Séparation d'un mélange de trois acides aminés (acide aspartique, glycine et lysine) par électrophorèse – a) Mélange avant séparation ; b) Séparation à pH 5,97 ; c) Séparation à pH 12,00



et aucune migration n'est observée. L'acide aspartique est dans un milieu où le pH est supérieur à son pI (2,98) et possède une charge effective moyenne négative : cet acide aminé migre donc vers l'anode (positive). Enfin, la lysine est dans un milieu où le pH est inférieur à son pI (9,74) et possède une charge effective moyenne positive : cet acide aminé migre donc vers la cathode (négative).

Un pH extrême est souvent utilisé pour les électrophorèses. Dans ces conditions, les acides aminés sont appliqués à une extrémité de la plaque et non au centre. Lorsque la séparation du même mélange est effectuée à pH 12, ces conditions font en sorte que tous les acides aminés auront une charge négative (pH > pI) et migreront vers la borne positive (anode). Une séparation est obtenue, puisque la charge négative effective des trois acides aminés est différente, cette charge étant d'autant plus importante que l'écart entre le pH du milieu et le pI de l'acide aminé est grand. L'acide aspartique, dans ces conditions, possède la charge négative la plus grande et migre donc plus rapidement vers l'anode que la glycine, et encore plus rapidement que la lysine.

Exemple 6.4

Montrez la disposition des bandes pour la séparation par électrophorèse d'un mélange d'alanine, d'acide glutamique, de tryptophane et d'arginine : a) à pH 5,00 ; b) à pH 1,00.

Solution

À pH 5,00

Alanine : pH < pI (6,00), donc charge positive.
Acide glutamique : pH > pI (3,22), donc charge négative.
Tryptophane : pH < pI (5,89), donc charge positive, mais moins importante que pour l'alanine.
Arginine : pH < pI (10,76), donc charge positive, mais plus importante que pour l'alanine.

À pH 1,00

Les quatre acides aminés présents sont à un pH inférieur à leur pI et ils ont donc tous une charge effective moyenne positive en solution. Cependant, l'écart entre le pH et le pI est le plus important pour l'arginine, suivie de l'alanine, du tryptophane et de l'acide glutamique.

Exercice 6.3 Cinq acides aminés ont été séparés par électrophorèse à pH 5,65. Deux de ces acides aminés sont identifiés sur le support ci-dessous, mais pas les trois autres. Quels sont-ils ?

6.4 Préparation des acides aminés

Les acides aminés peuvent être préparés de trois façons différentes : par substitution nucléophile sur un acide carboxylique α-halogéné, par synthèse de Gabriel sur le dérivé bromé d'un ester malonique et, enfin, par l'action d'ions cyanure sur une imine (synthèse de Strecker).

6.4.1 Substitution nucléophile sur un acide carboxylique α-halogéné

Le traitement d'un dérivé halogéné par un excès d'ammoniac conduit à la formation d'une amine primaire (réaction de Hofmann, *voir la section 5.4.1, p. 226*). Par analogie, un acide aminé peut donc être obtenu en faisant réagir un acide carboxylique α-halogéné avec un excès d'ammoniac par substitution nucléophile (*voir la figure 6.11*). Cette méthode est très simple, mais elle génère normalement de faibles rendements, et d'autres voies plus efficaces peuvent être utilisées.

Figure 6.11
Préparation d'un acide aminé à partir d'un acide carboxylique α-halogéné

6.4.2 Synthèse de Gabriel sur le dérivé bromé d'un ester malonique

La synthèse de Gabriel démontrée dans la figure 6.12 (*voir page suivante*) met en jeu des réactions déjà étudiées, soit la synthèse malonique (*voir la section 3.12.4, p. 151*) et la synthèse de Gabriel (*voir la section 5.4.2, p. 229*). Le phtalimidure de potassium réagit d'abord sur le α-bromomalonate de diéthyle pour conduire au dérivé α-phtalimido correspondant. Ce dérivé, possédant un hydrogène acide en position α, est ensuite déprotoné à l'aide d'une base forte (EtONa et EtOH comme solvant) pour générer le carbanion (C^-) correspondant. Ce carbanion réagit ensuite avec un halogénure d'alkyle (R—X) afin d'introduire la chaîne R sur cette même position α. Le composé alkylé est ensuite hydrolysé avec KOH/H_2O pour effectuer les transformations suivantes : 1) l'hydrolyse de la partie phtalimide (en ion phtalate), ce qui laisse le groupement amine sur la chaîne carbonée ; 2) l'hydrolyse des deux esters éthyliques pour conduire à un ion malonate. Cette étape est suivie d'une neutralisation avec H_3O^+/H_2O pour transformer l'ion phtalate en acide phtalique et l'ion malonate en acide malonique. Un chauffage prolongé conduit finalement à une réaction de décarboxylation (perte de CO_2) de la portion acide malonique pour donner l'acide aminé désiré.

En résumé, cette séquence réactionnelle permet de préparer des acides aminés avec diverses chaînes latérales (R) en position α, le groupement R provenant directement de l'halogénure d'alkyle (R—X) utilisé durant l'étape d'alkylation.

Figure 6.12 Préparation d'un acide aminé par synthèse de Gabriel

6.4.3 Synthèse de Strecker

La synthèse de Strecker (nommée ainsi en l'honneur du chimiste allemand **Adolph Strecker** [1822-1871]) permet d'obtenir un acide aminé à partir d'un aldéhyde. La réaction de l'aldéhyde avec le chlorure d'ammonium et le cyanure de potassium crée d'abord une imine, puis un α-aminonitrile. L'hydrolyse de la fonction nitrile en milieu acide libère l'acide aminé désiré (*voir la figure 6.13*). La chaîne latérale R provient donc de l'aldéhyde de départ utilisé dans cette synthèse.

Figure 6.13 Préparation d'un acide aminé par synthèse de Strecker sur un aldéhyde

6.4.4 Résolution des acides aminés

Les trois méthodes présentées précédemment ne sont pas énantiosélectives, puisqu'elles produisent les deux énantiomères (*R* et *S*) des acides aminés désirés.

Ces énantiomères peuvent toutefois être séparés en utilisant les techniques de résolution déjà décrites dans la section 3.5.5 de *Chimie organique 1* (*voir p. 138*). Puisque l'acide aminé est amphotère, il faut d'abord protéger l'un des deux groupements fonctionnels et ensuite utiliser les propriétés du groupement fonctionnel restant pour effectuer la résolution. Le groupement fonctionnel amine peut être protégé sous forme d'amide (*voir la section 6.5.1, p. 268*). La fonction acide carboxylique restante est ensuite combinée avec une amine chirale (la (1*R*,2*S*)-(−)-éphédrine est souvent utilisée, tout comme des alcaloïdes naturels tels que la brucine, la strychnine et la morphine), créant ainsi une paire de sels diastéréoisomériques pouvant être séparés par recristallisation (*voir la figure 6.14*).

Figure 6.14 Résolution d'un mélange racémique d'acides aminés

REMARQUE

La modification du groupement fonctionnel acide carboxylique ou amine d'un acide aminé empêche la formation du zwitterion, d'où l'existence du groupement —COOH (et non —COO^-) dans la deuxième molécule de la figure 6.14. Il en va de même pour le groupement amine (—NH_2 au lieu de —NH_3^+) lorsque le groupement fonctionnel acide carboxylique sera transformé.

(1*R*,2*S*)-(−)-éphédrine

acide (2*R*,3*R*)-(+)-tartrique

acide (*S*)-(+)-mandélique

Exemples d'auxiliaires chiraux utilisés pour la résolution optique

L'autre possibilité est de protéger plutôt le groupement fonctionnel acide carboxylique sous forme d'ester (*voir la section 6.5.2, page suivante*) et de traiter la fonction amine libre avec un acide carboxylique chiral (p. ex.: les acides (*R*,*R*)-(+)-tartrique ou (*S*)-(+)-mandélique) pour aussi produire une paire de sels diastéréoisomériques séparables.

Après la séparation, il suffit d'effectuer une hydrolyse afin d'enlever les **groupements protecteurs** pour obtenir les acides aminés désirés.

Plusieurs méthodes permettent aujourd'hui la synthèse stéréosélective d'acides aminés, ce qui évite de créer des quantités appréciables de l'isomère non désiré. Ce sujet ne sera toutefois pas traité dans le présent ouvrage.

Exercice 6.4

a) Décrivez la préparation de la valine à partir :
   i) d'un acide carboxylique α-halogéné ;
   ii) de l'α-bromomalonate d'éthyle (synthèse de Gabriel) ;
   iii) d'un aldéhyde par la synthèse de Strecker.

b) Décrivez une façon permettant d'isoler uniquement l'isomère *S*.

Exercice 6.5 À l'aide de la figure 6.14, décrivez la résolution d'un mélange racémique d'acides aminés en utilisant un acide carboxylique comme auxiliaire chiral (structure générale R*—COOH).

6.5 Réactions des acides aminés

6.5.1 Formation d'amides

Les acides aminés peuvent subir les réactions typiques d'amines et d'acides carboxyliques. Par exemple, le groupement fonctionnel amine peut être transformé en amide à l'aide d'un chlorure d'acyle ou d'un anhydride d'acide (*voir la section 3.7.4, p. 135, et la figure 6.15, pour la valine*).

Figure 6.15
Réactions de la valine avec un chlorure d'acyle et un anhydride d'acide

6.5.2 Formation d'esters

De la même façon, le groupement fonctionnel acide carboxylique de l'acide aminé peut être transformé en ester par une estérification de Fischer (*voir la section 3.7.3, p. 131*). La figure 6.16 montre un exemple pour la tyrosine. Ces transformations (formation d'amides et d'esters) sont très utiles pour protéger les groupements fonctionnels des acides aminés pour la synthèse de peptides et de protéines (*voir la section 6.8, p. 293*).

Figure 6.16
Estérification de la tyrosine

6.5.3 Réaction avec la ninhydrine

La **ninhydrine** (ou 2,2-dihydroxyindane-1,3-dione) est l'hydrate de l'indan-1,2,3-trione. Ce composé, découvert en 1910 par le chimiste anglais **Siegfried Ruhemann** (1859-1943), est un réactif très utile pour la détection des acides aminés. La coloration violette obtenue lorsque la ninhydrine réagit avec les acides aminés est aussi appelée « pourpre de Ruhemann ». À l'exception de la proline et de l'hydroxyproline, tous les acides aminés réagissent avec la ninhydrine pour former le même composé anionique violet facilement visible (λ_{max} = 570 nm aux fins d'analyses quantitatives par spectrophotométrie). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de l'acide aminé. Pour leur part, la proline et l'hydroxyproline ont une fonction amine secondaire cyclique au lieu de primaire, et elles donnent un composé coloré en jaune (λ_{max} = 440 nm). Cette

différence de coloration est donc très utile pour les distinguer. La figure 6.17 montre cette réaction ainsi que la structure du composé coloré formé (le mécanisme de cette réaction ne sera pas démontré). Le bilan de cette réaction indique que deux équivalents molaires de ninhydrine sont nécessaires pour la formation du composé coloré dans lequel seulement l'atome d'azote provenant de l'acide aminé y est incorporé.

Figure 6.17 Réaction d'un acide aminé avec la ninhydrine

2 ninhydrine + Acide aminé ($H_3\overset{+}{N}$–CH(R)–CO_2^-) $\longrightarrow$ Composé violet + R—CHO + CO_2 + 2 H_2O + H_3O^+



La technique de coloration à la ninhydrine est toujours utilisée pour révéler la présence d'empreintes digitales latentes.

La sueur contient des quantités non négligeables d'acides aminés et de peptides, et la technique de coloration à la ninhydrine est toujours utilisée[1] en criminalistique pour révéler la présence d'empreintes digitales latentes (non visibles à l'œil nu) sur des surfaces poreuses telles que le papier, le bois ou les murs.

Exercice 6.6 Complétez les réactions suivantes.

a) alanine + $CH_3C(O)OC(O)CH_3$ $\xrightarrow{\text{pyridine}}$ **A** + **B**

b) lysine + 2 PhC(O)Cl $\xrightarrow{\text{pyridine}}$ **C** + 2 **D**

c) méthionine + CH_3OH $\overset{\mathbf{E}}{\rightleftharpoons}$ **F** + H_2O

d) **G** + 2 **H** $\underset{\Delta}{\overset{H_2SO_4}{\rightleftharpoons}}$ EtO(O)C–CH_2CH_2–CH($\overset{+}{N}H_3$)–CO_2Et + 2 H_2O

e) asparagine + 2 ninhydrine $\longrightarrow$ **I** + **J** + CO_2 + 2 H_2O + H_3O^+

6.6 Représentation et nomenclature des peptides et des protéines

6.6.1 Nature de la liaison peptidique

Dans la nature, les acides aminés sont le plus souvent rattachés les uns aux autres pour former des **peptides** (oligomères de moins de 50 acides aminés[2]) et des **protéines** (polymères de plus de 50 acides aminés). Dans ces molécules, les acides aminés sont reliés les uns aux autres par des liaisons amide, appelées **liaisons peptidiques**, établies entre le groupement carboxyle d'un acide aminé et le groupement amine d'un autre acide aminé (*voir la figure 6.18, page suivante*).

Figure 6.18 Formation d'une liaison peptidique par condensation de deux acides aminés

Groupement amine

Groupement carboxyle

Liaison peptidique

L'union de deux acides aminés crée un **dipeptide** ; celle de trois acides aminés, un **tripeptide**, et ainsi de suite.

6.6.2 Représentation des peptides et des protéines

Par convention, les formules des peptides et des protéines s'écrivent en présentant la liaison peptidique avec, à sa gauche, l'acide aminé dont le groupe —NH_3^+ est libre et, à sa droite, l'acide aminé dont le groupe —COO^- est libre. Ces acides aminés désignent respectivement l'**acide aminé *N*-terminal** et l'**acide aminé C-terminal**, et la liaison peptidique est donc toujours représentée dans le sens —CO → NH—. Chaque acide aminé est représenté par son symbole à trois lettres (les symboles à une lettre sont utilisés dans le cas des protéines).

La figure 6.19 montre un tripeptide possédant la glycine comme acide aminé *N*-terminal et la sérine comme acide aminé C-terminal. La structure développée de ce même tripeptide est représentée à droite.

Figure 6.19 Représentations de la formule d'un tripeptide (liaisons peptidiques en jaune)

Acide aminé *N*-terminal

Acide aminé C-terminal

Gly—Met—Ser

Gly Met Ser

Le groupement fonctionnel amine de l'acide aminé *N*-terminal et le groupement fonctionnel acide carboxylique de l'acide aminé C-terminal peuvent souvent être bloqués sous la forme d'une autre fonction. Plusieurs exemples sont donnés ici.

Lorsque l'acide glutamique est l'acide aminé *N*-terminal, le groupement amine terminal est souvent lié à l'acide carboxylique de la chaîne latérale sous forme d'une liaison amide. L'acide aminé est, dans ce cas, un acide *pyro*-glutamique, et il est alors représenté par le symbole pyroGlu ou pGlu. De même, pour représenter un acide aminé C-terminal dont le groupement carboxyle est bloqué sous forme de liaison amide simple (—$CONH_2$), le symbole de l'acide aminé est suivi de —NH_2 (p. ex. : Pro—NH_2). Ces deux modifications sont démontrées dans la figure 6.20 pour la structure du tripeptide thyrotropine (ou TRH pour *thyroid releasing hormone*).

L'aspartame est un édulcorant au pouvoir sucrant très intense (*voir la rubrique « Chroniques d'une molécule – Sucrer sans sucre… », p. 91*). Ce dipeptide possède un acide aminé C-terminal (la phénylalanine) dont la fonction acide carboxylique est bloquée sous forme d'un ester méthylique. Pour représenter cette situation, l'acide aminé C-terminal est écrit avec son symbole à trois lettres suivi de —OCH_3 (*voir la figure 6.21*).

Figure 6.20 Structure de la thyrotropine (TRH)

Figure 6.21
Représentations de la formule de l'aspartame

Le cas des peptides cycliques comme la gramicidine S (autrefois appelée « Gramicidin Soviet », d'où le « S », et découverte en 1942 par deux microbiologistes soviétiques : **Georgyi Frantsevitch Gause** [1910-1987] et sa femme, **Mariya Georyevna Brazhnikova**), un antibiotique produit par la bactérie *Bacillus brevis*, est particulier. Puisqu'il n'y a pas d'« extrémités » sur cette molécule, le sens « à gauche-à droite » de la liaison peptidique devient ambigu. Le sens est donc indiqué sur la structure du peptide à l'aide d'une flèche (CO → NH).

La gramicidine S possède deux résidus peu courants, soit la D-phénylalanine et la L-ornithine (*voir la figure 6.22*).

REMARQUE

Le terme « résidu » signifie tout acide aminé se situant à l'intérieur de la chaîne (et non aux extrémités).

Figure 6.22 Représentations de la formule de la gramicidine S

Enfin, de nombreux peptides et protéines contiennent des résidus cystéine (cet acide aminé possède un groupement fonctionnel thiol), et deux résidus peuvent être reliés par une liaison disulfure S—S appelée **pont disulfure** (*voir la figure 6.23*).

Figure 6.23 Formation d'un pont disulfure par oxydation de deux résidus cystéine

Thiol
NH
O
C
SH
+
HS
C
O
HN
Thiol
[O]
NH
O
C
S
S
C
O
HN
+ H_2O
Résidu cystéine
Résidu cystéine
Pont disulfure

Ce lien covalent particulier permet de rapprocher de façon significative des résidus d'acides aminés qui sont normalement éloignés dans la séquence d'un peptide ou d'une protéine. Lorsque ce lien s'effectue entre les résidus cystéine situés sur deux chaînes peptidiques différentes, ces deux chaînes sont donc retenues ensemble. Ce phénomène est présent dans l'insuline, une hormone sécrétée par le pancréas et régularisant le métabolisme des sucres. Le pont disulfure est habituellement représenté par un simple trait entre les deux résidus cystéine[3]. Un exemple est présenté dans la figure 6.24 pour la somatostatine, une hormone participant à la régulation du taux d'insuline.

Figure 6.24
Structure de la somatostatine (pont disulfure en vert)

Ala — Gly — Cys — Lys — Asn — Phe — Phe — Trp — Lys — Thr — Phe — Thr — Ser — Cys
somatostatine

Exercice 6.7 Dessinez la représentation en perspective des peptides suivants :

a) Asp—Trp—Sec
b) Thr—Phe—Asn—Asn—NH_2
c) Gln—Cys—Val—Cys—Ser

6.6.3 Nomenclature des peptides et des protéines

Les peptides ayant une faible masse molaire sont nommés en mentionnant chacun des résidus d'acides aminés qui les composent dans un ordre de gauche à droite et sans espaces. Au nom des acides aminés est ajouté le suffixe « -yl », puis le suffixe « -ine » pour l'acide aminé C-terminal. Le tripeptide Asp—Lys—Pro est appelé « aspartyllysylproline ». La séquence ne peut être inversée, puisqu'un tripeptide différent serait obtenu, soit Pro—Lys—Asp, et il aurait plutôt comme nom « acide prolyllysylaspartique ».

Lorsque les peptides sont plus gros, c'est plutôt leur nom trivial qui est utilisé, par exemple la somatostatine dans la figure 6.24. Les protéines sont également appelées par leur nom trivial.

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

On a souvent besoin d'un plus petit que soi…

Les peptides nécessaires au bon fonctionnement de l'organisme sont fabriqués à l'intérieur des cellules, sur les ribosomes, à l'aide du code génétique de l'individu. Ce sont des **peptides** dits **ribosomiques** (*voir le chapitre 7*). C'est le cas, par exemple, pour l'ocytocine et la vasopressine, deux nonapeptides produits par l'hypophyse chez les mammifères. La principale fonction de l'ocytocine est d'intervenir au moment de l'accouchement en provoquant la contraction des muscles de l'utérus pour accélérer l'expulsion du nouveau-né (et ensuite du placenta). L'ocytocine favorise aussi l'expulsion du lait des glandes mammaires. La vasopressine, quant à elle, est un antidiurétique qui permet au rein de récupérer un maximum d'eau en diminuant le volume des urines en cas de déshydratation.

Cys — Tyr — Ile — Gln — Asn — Cys — Pro — Leu — Gly — NH_2

ocytocine

Cys — Tyr — Phe — Gln — Asn — Cys — Pro — Arg — Gly — NH_2

vasopressine

Plusieurs microorganismes tels que les algues, les bactéries, les champignons et les plantes microscopiques emploient un autre mécanisme de biosynthèse de peptides en utilisant des systèmes multienzymatiques complexes de grande taille appelés « mégasynthases » ou « NRPS » (de l'anglais *non-ribosomal peptides synthetases*). Les **peptides** fabriqués de cette façon sont dits **non ribosomiques**. Ces enzymes sont constituées de plusieurs modules alignés. Chaque module peut accepter un acide aminé spécifique afin de l'activer, possiblement de le modifier (p. ex.: isomérisation, méthylation d'une fonction amine) et de le transférer au module suivant et possédant un autre acide aminé activé afin de créer un lien peptidique. Ce processus se répète aux autres modules du complexe enzymatique pour compléter la synthèse du peptide. Le peptide est alors libéré, et le complexe enzymatique peut alors recommencer un nouveau processus.

Les peptides non ribosomiques sont généralement de petite taille (maximum 48 acides aminés), sont souvent cycliques et ont des activités biologiques très diverses. Contrairement aux peptides ribosomiques limités à 21 acides aminés, les peptides non ribosomiques produits par NRPS peuvent inclure au-delà de 300 acides, y compris des acides aminés modifiés et de configurations non naturelles (soit D). Les peptides libérés peuvent aussi subir d'autres transformations enzymatiques telles que des réactions d'acylation, d'halogénation, d'hydroxylation, de déshydratation, de cyclisation, d'incorporation d'un glucide ou d'un lipide, etc. La gramicidine (*voir la structure dans la figure 6.22, p. 271*) est un bon exemple de peptide non ribosomique : ce peptide cyclique, produit par la bactérie *Bacillus brevis*, contient deux résidus d'acides aminés peu usuels, soit la L-ornithine et la D-phénylalanine. Cet antibiotique est utilisé pour traiter des infections de blessures superficielles (il est toutefois inefficace contre les infections systémiques) et comme spermicide pour le traitement des ulcères génitaux causés par des maladies transmises sexuellement.

Plusieurs de ces peptides sont aujourd'hui synthétisés à l'échelle industrielle par l'industrie pharmaceutique. Le microorganisme est mis en solution dans des conditions requises pour favoriser sa prolifération et ainsi activer la synthèse du peptide. Le peptide produit est ensuite extrait du bouillon de culture par une extraction chimique, puis il est purifié.

Les exemples de peptides non ribosomiques produits industriellement sont nombreux. Il convient de mentionner entre autres la cyclosporine A, la bléomycine, les pénicillines et les céphalosporines. La cyclosporine A (produite à partir du champignon *Beauveria nivea*) est

cyclosporine A

un immunosuppresseur largement utilisé pour prévenir le rejet dans les cas de transplantations d'organes. Ce composé sert aussi dans le traitement du psoriasis, des dermatites, de la gangrène et de l'urticaire. Sa structure cyclique est composée de 11 acides aminés, dont un résidu est de configuration D, et où plusieurs atomes d'azote sont méthylés. La bléomycine est un antibiotique glycopeptidique (produit par la bactérie *Streptomyces verticillus*) et utilisé comme médicament anticancer (lymphome de Hodgkin, cancers de la peau et des testicules).

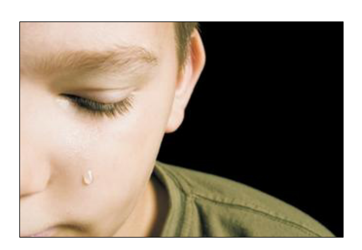
L'utilisation de microorganismes pour la synthèse de peptides complexes et biologiquement actifs possède un potentiel énorme. En fait, ces molécules seraient difficilement accessibles autrement… Et l'expression «On a souvent besoin d'un plus petit que soi» prend ici tout son sens.

6.7 Propriétés physiques des peptides et des protéines

6.7.1 Caractéristiques générales

L'isolation et la purification d'un peptide ou d'une protéine à partir d'un extrait cellulaire sont des tâches complexes qui nécessitent de nombreuses étapes. Bien que le sujet dépasse le cadre du présent ouvrage, il convient de préciser que le procédé consiste d'abord à séparer les peptides ou les protéines du reste de l'extrait cellulaire (par extractions et précipitations sélectives), puis à isoler le peptide ou la protéine désirés. Cette dernière étape s'effectue le plus souvent en deux temps, soit d'abord en procédant à une séparation chromatographique des peptides ou des protéines selon leur taille (chromatographie sur gel de polyacrylamide avec détergent, ou SDS-PAGE, un acronyme de *sodium dodecylsulfate polyacrylamide gel electrophoresis*) et en effectuant ensuite une séparation selon leur charge (par électrophorèse).

Après l'isolation du peptide ou de la protéine, l'étape subséquente consiste à déterminer la masse molaire (en utilisant des méthodes comme la spectrométrie de masse, la pression osmotique, la diffraction aux rayons X) et le point isoélectrique (comme pour les acides aminés, *voir la section 6.3.1, p. 259*). Les peptides et les protéines ayant un pourcentage élevé d'acides aminés acides auront un pI faible, alors que ceux contenant un pourcentage élevé d'acides aminés basiques auront un pI élevé. Par exemple, la pepsine, une enzyme présente dans l'estomac, a un pourcentage significatif d'acides aminés acides dans sa structure et possède un pI de 1,0. Par contre, le lysozyme, une enzyme présente dans les sécrétions lacrymales, possède un pI de 11,0 en raison de la présence de très nombreux acides aminés basiques dans sa structure.



Les larmes contiennent du lysozyme, une protéine basique.

Le tableau 6.3 donne la liste des masses molaires et des points isoélectriques de quelques protéines importantes.

Tableau 6.3 Masses molaires et pI de quelques protéines importantes

Protéine	Masse molaire (g/mol)	pI
pepsine	34 700	1,0
caséine	26 000	4,6
insuline	5733	5,3
hémoglobine	64 500	6,8
trypsine	25 000	10,8
lysozyme	13 930	11,0

REMARQUE

La solubilité dans l'eau d'un peptide ou d'une protéine dépend de la charge effective moyenne de leurs molécules et elle est fonction du pH. Plus cette charge est élevée, plus le caractère ionique des molécules est élevé, et plus la solvatation par l'eau est efficace. La forme zwitterionique, de charge nulle, est la forme pour laquelle la solvatation est minimale.

De façon similaire aux acides aminés, les propriétés physiques d'un peptide ou d'une protéine changent radicalement lorsque le pH de la solution aqueuse devient égal au point isoélectrique. La forme zwitterionique (de charge nulle) est alors majoritairement prépondérante et la solubilité dans l'eau est minimale. Cette propriété est d'ailleurs mise à profit pour la précipitation sélective (en ajustant le pH) d'une protéine particulière à partir d'un mélange donné.

Exemple 6.5

Décrivez l'isolation de la caséine à partir d'une solution aqueuse contenant également de la trypsine et du lysozyme.

Solution

La caséine, la trypsine et le lysozyme ont des pI respectifs de 4,6, 10,8 et 11,0. L'ajustement du pH de la solution à 4,6 provoque la précipitation de la caséine, alors que les deux autres protéines y sont encore solubles. La caséine peut donc être isolée par une simple filtration.

6.7.2 Détermination de la composition en acides aminés

REMARQUE

L'urée et le chlorure de guanidinium (agents chaotropiques) interfèrent avec les interactions intermoléculaires non covalentes des polypeptides (ponts hydrogène, interactions hydrophobes) sans rupture des liaisons peptidiques. Cette action cause la désorganisation de la structure spatiale (ou dénaturation) de la chaîne peptidique, qui se trouve alors partiellement ou totalement dépliée.

Après avoir déterminé la masse molaire et le pI d'un peptide ou d'une protéine, l'étape suivante consiste à déterminer la composition en acides aminés, c'est-à-dire l'identification de tous les acides aminés constituant le peptide ou la protéine, ainsi que leur nombre. L'hydrolyse d'un peptide ou d'une protéine permet de briser la majorité des liens peptidiques et d'obtenir un mélange de tous les acides aminés le constituant.

Avant d'effectuer cette hydrolyse, il faut toutefois tenir compte du fait que les peptides et les protéines sont présents dans la nature sous forme d'assemblages qu'il faut briser pour avoir accès aux chaînes ou aux cycles individuels. Un traitement avec une solution d'urée ou de chlorure de guanidinium clive les liaisons non covalentes (principalement les ponts hydrogène) entre les chaînes ou les cycles, et permet d'accéder à des versions monomoléculaires de ces derniers. Dans un deuxième temps, il faut s'assurer de réduire les ponts disulfure par un traitement au 2-mercaptoéthanol ($HSCH_2CH_2OH$), lequel sera suivi d'un traitement à l'acide iodoéthanoïque afin de bloquer les extrémités thiols libres (*voir la figure 6.25*).

Figure 6.25 Réduction et inactivation des ponts disulfure d'un peptide ou d'une protéine

1) $HS—CH_2—CH_2—OH$
2) $I—CH_2—COOH$
Pont disulfure
Thiol bloqué
Thiol bloqué

Après ces traitements préliminaires, l'hydrolyse du peptide ou de la protéine est effectuée à l'aide de HCl 6 mol/L à reflux pendant 24 à 48 heures. Le mélange d'acides aminés est ensuite séparé par chromatographie. Les techniques chromatographiques de séparation des acides aminés sont aujourd'hui automatisées, ce qui simplifie grandement le processus. L'échantillon du mélange à purifier est déposé sur une colonne contenant une résine échangeuse d'ions (c'est-à-dire un polymère insoluble contenant des groupements fonctionnels fortement acides tels les acides sulfoniques, $R—SO_3H$). Les groupements acides de la résine protonent les acides aminés, causant ainsi des interactions (attractions) entre les groupements sulfonates ($R—SO_3^-$) de la résine et les acides aminés protonés (chargés positivement). Les acides aminés sont ensuite entraînés à travers la colonne à l'aide d'une solution tampon à pH prédéterminé et dont la valeur

est augmentée avec le temps (gradient de pH). Les acides aminés du mélange de départ migrent à des vitesses différentes (en fonction de leurs interactions avec la résine), occasionnant ainsi leur séparation. À la sortie de la colonne, l'éluant est traité avec de la ninhydrine afin de détecter par ultraviolet les acides aminés (*voir la section 6.5.3, p. 268*) et de les isoler séparément. Le signal ultraviolet (absorbance à 595 nm) de l'éluant est donc enregistré en fonction du temps pour créer un chromatogramme et montrer ainsi chacun des acides aminés obtenus, avec leurs temps d'élution et leurs abondances relatives (surface sous les pics). L'appareil est habituellement calibré avec un mélange connu d'acides aminés, ce qui permet d'identifier chaque acide aminé élué de la colonne d'après son temps d'élution (aussi appelé « temps de rétention »). La figure 6.26 montre un exemple de chromatogramme pouvant être obtenu après une séparation d'un mélange d'acides aminés.

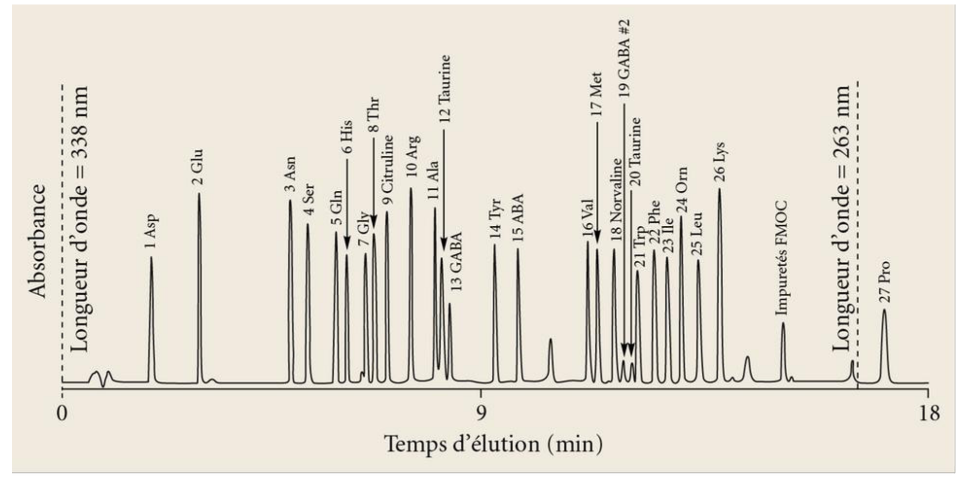


Figure 6.26
Chromatogramme montrant la séparation d'acides aminés à l'aide d'un système CLHP (chromatographie en phase liquide à haute performance, ou HPLC en anglais). La quantité de chaque acide aminé est proportionnelle à la surface sous les pics.

Phase mobile:
Éluant A: 10mM Na_2HPO_4, 10 mM $Na_2B_4O_7$. 10 H_2O, 0,5 mM NaN_3, pH 8,2
Éluant B: Acétonitrile / méthanol / eau (45/45/10 v/v/v)

Méthode rapide:
Type de colonne: Acquity UPLC HSS T3 150 × 2,1 mm 1,8 μm à 40 °C
Débit: 0,44 mL/min à 733 bar (10 600 psi)
Volume d'injection: 1 μL
Temps d'injection: 27,3 min

L'identification des acides aminés par chromatographie ne donne toutefois aucune indication sur la séquence des résidus dans le peptide ou la protéine de départ. Il faut donc, à partir de ce point, faire appel à diverses techniques (chimiques et enzymatiques) pour déterminer cet ordre particulier, ce dont il sera question dans la prochaine section.

Exemple 6.6

Un tripeptide est formé des acides aminés Ser, Pro et Lys. Combien de séquences possibles pourraient correspondre à sa formule?

Solution

Avec trois acides aminés distincts pouvant apparaître à trois positions différentes dans le tripeptide, un total de six séquences différentes peut être obtenu:

Ser—Pro—Lys, Ser—Lys—Pro, Pro—Ser—Lys, Pro—Lys—Ser, Lys—Ser—Pro, Lys—Pro—Ser

Exercice 6.8 Déterminez les séquences possibles pour chacun des peptides suivants.

a) Tripeptide contenant Val, Val et Leu;

b) Tétrapeptide contenant Arg, Trp, Ile et Tyr.

6.7.3 Détermination de la séquence des acides aminés

6.7.3.1 Détermination de l'acide aminé *N*-terminal



Les personnes atteintes de diabète de type 1 doivent s'injecter de l'insuline (une protéine) pour contrôler leur glycémie.

En 1953, le biochimiste anglais **Frederick Sanger** (1918-…)[4] (Université de Cambridge, Angleterre) détermine pour la première fois la séquence des résidus d'acides aminés des deux chaînes polypeptidiques de l'insuline. Il réalise cet exploit en utilisant des enzymes (pepsine, trypsine, chymotrypsine) pouvant cliver certaines liaisons peptidiques de façon très spécifique et en inventant également un réactif, le 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène (**réactif de Sanger**). Ce réactif possède la particularité de se lier spécifiquement au groupement —NH_2 de l'acide aminé *N*-terminal en milieu légèrement basique pour former un dérivé, le 2,4-dinitrophényl (DNP), d'un jaune très distinct (*voir la figure 6.27*). Après l'hydrolyse du peptide en acides aminés, seul l'acide aminé *N*-terminal sera sous la forme de dérivé DNP, et donc très facile à identifier après séparation par chromatographie.

Figure 6.27 Réaction d'un acide aminé *N*-terminal avec le réactif de Sanger

Les résidus d'acides aminés basiques (Lys, Arg, His) forment, eux aussi, un dérivé 2,4-dinitrophényl (DNP) jaune, même s'ils ne sont pas *N*-terminaux en raison de leurs groupements amines libres sur la chaîne latérale. Lorsqu'un de ces acides aminés basiques se trouve être l'acide aminé *N*-terminal, la réaction avec le réactif de Sanger crée un double dérivé 2,4-dinitrophényl, facilement différenciable des dérivés simples.

Exemple 6.7

Comment différencier les dipeptides Lys—Ser et Ser—Lys par la méthode de Sanger ?

Solution

Pour le dipeptide Ser—Lys, la sérine est l'acide aminé *N*-terminal et elle sera donc transformée en dérivé DNP jaune après hydrolyse. Il en sera de même pour la lysine (puisque cet acide aminé basique possède un groupement amine dans sa chaîne latérale), et deux dérivés jaunâtres seront donc produits. Pour le dipeptide Lys—Ser, l'acide aminé *N*-terminal lysine sera transformé en double dérivé DNP (le groupe amine sur la chaîne latérale réagit aussi avec le réactif de Sanger), mais la sérine, pour sa part, ne donnera aucune réaction. Il y aura donc, dans ce cas, formation d'un dérivé jaunâtre et d'un acide aminé incolore.

$$\text{Ser—Lys} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{\text{1) Réactif de Sanger, } NaHCO_3} \text{DNP—Ser} + \text{DNP—Lys}$$

$$\text{Lys—Ser} \xrightarrow[\text{2) } H_3O^+,\ H_2O,\ \Delta]{\text{1) Réactif de Sanger, } NaHCO_3} \text{DNP—Lys(—DNP)} + \text{Ser}$$

Bien que très utile en son temps, le réactif de Sanger possède un inconvénient majeur, puisqu'une destruction complète (par hydrolyse) du polypeptide doit être effectuée pour libérer et déterminer l'acide aminé *N*-terminal.

Une façon beaucoup plus utilisée de nos jours pour déterminer l'acide aminé *N*-terminal est la **dégradation d'Edman** (nommée ainsi en l'honneur du biochimiste suédois **Pehr Victor Edman** [1916-1977], qui publia cette méthode en 1950 ; méthode qui sera automatisée en 1967). Cette réaction offre l'avantage de n'enlever que le résidu *N*-terminal tout en laissant intact le reste de la chaîne peptidique. Le processus peut être répété, permettant ainsi d'établir la séquence des résidus d'acides aminés d'un peptide à partir de l'extrémité *N*-terminale. Cette dégradation utilise l'isothiocyanate de phényle, $C_6H_5—N{=}C{=}S$, appelé **réactif d'Edman**. Les étapes décrivant le marquage sélectif et la libération de l'acide aminé *N*-terminal sont présentées dans la figure 6.28. L'acide aminé *N*-terminal se lie d'abord au carbone thiocarbonylique du réactif pour former un dérivé phénylthiocarbamoyle. Cette étape est suivie d'une hydrolyse acide modérée (pour ne pas hydrolyser les liaisons peptidiques), ce qui libère l'acide aminé *N*-terminal sous la forme d'un dérivé phénylthiohydantoïne (PTH) (le mécanisme de cette réaction ne sera pas démontré). Le dérivé ainsi formé peut ensuite être identifié par comparaison avec des composés de référence préparés séparément à partir d'acides aminés connus.

Figure 6.28 Dégradation d'Edman sur un peptide

Ph—N=C=S
pyridine / H_2O

H_3O^+, H_2O
Δ

Isothiocyanate de phényle
(réactif de Sanger)

Dérivé phénylthiohydantoïne (PTH)
de l'acide aminé *N*-terminal

Peptide restant

Le peptide restant après cette première dégradation peut être soumis de nouveau au même processus afin de déterminer l'identité de l'acide aminé qui suit, et ainsi de suite. La méthode est aujourd'hui automatisée et permet de déterminer les quelque 50 premiers résidus d'acides aminés d'un peptide (le processus ne peut être continué davantage en raison de l'accumulation d'impuretés).

Dérivé phénylthiohydantoïne
de l'acide aspartique

Exemple 6.8

L'angiotensine II est un octapeptide intervenant dans le maintien de la tension artérielle. Ce peptide contient un résidu d'acide aspartique à l'extrémité *N*-terminale et un résidu de phénylalanine à l'extrémité C-terminale. Déterminez la formule du premier dérivé phénylthiohydantoïne produit par une dégradation d'Edman.

Solution

La dégradation d'Edman intervient sur l'extrémité *N*-terminale. Le dérivé phénylthiohydantoïne de l'acide aspartique sera obtenu (*voir la structure en marge*).

6.7.3.2 Détermination de l'acide aminé C-terminal

Bien qu'il existe plusieurs méthodes chimiques pour déterminer la nature de l'acide aminé *N*-terminal, il n'existe pas[5] de méthode chimique aussi éprouvée pour faire la même analyse du côté C-terminal.

Des méthodes enzymatiques, à l'aide de peptidases, sont plutôt utilisées. En effet, la carboxypeptidase Y brise de façon sélective la liaison peptidique de l'acide aminé C-terminal et permet la libération (et l'identification) de celui-ci. Ce clivage enzymatique continue toutefois de s'effectuer sur le peptide restant. En effectuant cette hydrolyse à partir d'une enzyme immobilisée sur une colonne et en choisissant judicieusement les conditions expérimentales, l'acide aminé C-terminal sortira de la colonne en premier, suivi du deuxième, puis du troisième, etc. La séquence des résidus d'acides aminés à partir de l'acide aminé C-terminal peut ainsi être déterminée, mais elle se limite à un certain nombre de cycles. Cette méthode est donc complémentaire à la dégradation d'Edman du côté *N*-terminal.

Exemple 6.9

Déterminez les produits obtenus (après un cycle de réaction) à la suite de l'action des réactifs suivants sur le peptide Asp—Pro—His—Gly—Phe.

a) Réactif de Sanger ; b) Réactif d'Edman ; c) Carboxypeptidase Y.

Solution

a) L'acide aminé *N*-terminal (Asp) et le résidu de l'acide aminé basique (His) deviennent des dérivés DNP jaunes : tous les autres sont relâchés comme acides aminés non dérivés. DNP—Asp, DNP—His, Gly, Pro, Phe

b) L'acide aminé *N*-terminal (Asp) est transformé en dérivé phénylthiohydantoïne (PTH), et le reste de la chaîne peptidique est intact. Asp—PTH + Pro—His—Gly—Phe

c) La carboxypeptidase brise en premier la liaison peptidique impliquant l'acide aminé C-terminal (Phe) : celui-ci est donc libéré, laissant le reste de la chaîne peptidique intacte. Asp—Pro—His—Gly + Phe

6.7.3.3 Clivage sélectif de liaisons peptidiques

En raison de leurs limitations, les techniques décrites jusqu'à présent (dégradation d'Edman et utilisation d'enzymes peptidases) ne peuvent être utilisées pour déterminer la séquence d'acides aminés de protéines ou de peptides de grande taille. Pour ces macromolécules, il est préférable d'effectuer plutôt une hydrolyse partielle afin de briser la chaîne peptidique en plus petits fragments ; ces derniers pourront être isolés et analysés plus facilement par la suite. Après avoir déterminé la séquence des résidus d'acides aminés pour chacun des fragments isolés, il devient alors possible, par chevauchement, de reconstituer la séquence complète du polypeptide de départ.

Deux enzymes et un réactif chimique sont souvent utilisés pour hydrolyser certaines liaisons peptidiques de façon spécifique. Ces agents de clivage sont les enzymes trypsine et chymotrypsine, ainsi que le cyanure de brome, aussi appelé « bromure de cyanogène ». Le tableau 6.4 décrit la spécificité de clivage pour chacun de ces agents.

Tableau 6.4 Enzymes ou réactifs utilisés pour le clivage sélectif des polypeptides

Agent utilisé	Site de clivage
trypsine	Extrémité carboxylée (à droite) de Arg (R) et Lys (K)
chymotrypsine	Extrémité carboxylée (à droite) de Phe (F), Trp (W) et Tyr (Y)
cyanure de brome (BrCN)	Extrémité carboxylée (à droite) de Met (M)



La trypsine et la chymotrypsine sont deux enzymes digestives sécrétées par le pancréas.

L'enzyme trypsine (produite par le pancréas) catalyse l'hydrolyse sélective des polypeptides uniquement du côté carboxyle (ou à droite dans le mode de représentation *N*-terminal → C-terminal) des résidus de l'arginine et de la lysine. L'enzyme chymotrypsine (aussi produite par le pancréas) catalyse pour sa part l'hydrolyse des polypeptides uniquement du côté carboxyle (ou à droite dans le mode de représentation *N*-terminal → C-terminal) des résidus phénylalanine, tyrosine et tryptophane. Enfin, le cyanure de brome (BrCN) réagit (en milieu acide) avec l'atome de soufre du groupement thioéther dans la chaîne latérale d'un résidu méthionine. Cette réaction donne lieu à la formation d'un hétérocycle instable et, ultimement, au bris de la liaison peptidique à droite du résidu méthionine.

Exemple 6.10

Déterminez les fragments obtenus lorsque la somatostatine est soumise aux agents de clivage suivants :

Ala — Gly — Cys — Lys — Asn — Phe — Phe — Trp — Lys — Thr — Phe — Thr — Ser — Cys

somatostatine

a) trypsine

b) chymotrypsine

c) cyanure de brome (en milieu acide)

Solution

a) La trypsine coupe les liaisons peptidiques à droite des résidus de Arg et Lys : deux pentapeptides et un tétrapeptide sont obtenus.

Ala — Gly — Cys — Lys ⸾ Asn — Phe — Phe — Trp — Lys ⸾ Thr — Phe — Thr — Ser — Cys

↓ trypsine

Ala — Gly — Cys — Lys + Asn — Phe — Phe — Trp — Lys + Thr — Phe — Thr — Ser — Cys

b) La chymotrypsine coupe les liaisons peptidiques à droite des résidus de Phe, Tyr et Trp : un hexapeptide, deux tripeptides et deux acides aminés individuels seront obtenus.

Ala — Gly — Cys — Lys — Asn — Phe ⸾ Phe ⸾ Trp ⸾ Lys — Thr — Phe ⸾ Thr — Ser — Cys

↓ chymotrypsine

Ala — Gly — Cys — Lys — Asn — Phe + Phe + Trp + Lys — Thr — Phe + Thr — Ser — Cys

c) Le cyanure de brome coupe les liaisons peptidiques à droite du résidu de méthionine. Comme la somatostatine n'en contient pas, le peptide reste intact.

Exercice 6.9 La gonadolibérine (ou GnRH pour *gonadotropin releasing hormone*), une hormone produite par l'hypothalamus, joue un rôle central dans la régulation de la reproduction. Déterminez les fragments obtenus lorsque ce décapeptide est soumis à l'action de la trypsine, de la chymotrypsine et du cyanure de brome.

pyroGlu — His — Trp — Ser — Tyr — Gly — Leu — Arg — Pro — Gly — NH_2

gonadolibérine (ou GnRH)

L'exemple suivant démontre comment il est possible d'élucider la séquence d'un peptide inconnu à l'aide des méthodes vues jusqu'à présent.

Exemple 6.11

Déterminez la séquence d'un peptide inconnu à partir des résultats suivants :

Produits de l'hydrolyse acide : Arg, Leu, Lys, Met, Phe, Trp, Tyr, Val

Traitement par la carboxypeptidase Y : libération de Tyr

Traitement par le réactif d'Edman : libération de PHT—Trp

Le clivage par le BrCN fournit deux peptides constitués des acides aminés suivants :

a) Arg, Leu, Met, Trp b) Lys, Phe, Tyr, Val

L'hydrolyse par la trypsine fournit deux peptides et un acide aminé :

c) Arg, Leu, Trp d) Lys, Met, Phe, Val e) Tyr

L'hydrolyse par la chymotrypsine fournit deux peptides et un acide aminé :

f) Lys, Tyr g) Arg, Leu, Met, Phe, Val h) Trp

Solution

L'hydrolyse acide permet d'affirmer que le peptide inconnu est un octapeptide. Le traitement par la carboxypeptidase indique que l'acide aminé C-terminal est Tyr, alors que le traitement par le réactif d'Edman permet d'identifier l'acide aminé *N*-terminal comme étant Trp.

Trp—___—___—___—___—___—___—Tyr

Le traitement au BrCN clive à l'extrémité C-terminale (à droite) de Met. Le tétrapeptide A contient un Trp (acide aminé *N*-terminal) ainsi qu'une Met. La Met doit nécessairement se situer à l'extrémité C-terminale (soit en position 4 du peptide), ce qui laisse Arg et Leu aux positions 2 ou 3.

Trp—(Arg ?)—(Leu ?)—Met—___—___—___—Tyr

Pour le tétrapeptide B, le Tyr est l'acide aminé C-terminal, ce qui laisse Lys, Phe et Val aux positions 5 ou 6 ou 7.

Trp—(Arg ?)—(Leu ?)—Met—(Lys ?)—(Phe ?)—(Val ?)—Tyr

La trypsine clive à l'extrémité C-terminale (à droite) de Arg et de Lys. Le tripeptide C contient l'acide aminé *N*-terminal Trp ainsi qu'une Arg, ce qui positionne celle-ci en position 3 sur le peptide, et donc Leu en position 2.

Trp—Leu—Arg—Met—(Lys ?)—(Phe ?)—(Val ?)—Tyr

La trypsine fournit le tétrapeptide D contenant une Lys ainsi que l'acide aminé C-terminal Tyr. La Lys doit donc être en position 7 (avant Tyr), ce qui laisse Phe et Val aux positions 5 ou 6.

Trp—Leu—Arg—Met—(Phe ?)—(Val ?)—Lys—Tyr

La chymotrypsine clive à l'extrémité C-terminale (à droite) de Phe, Trp et Tyr. Cette enzyme fournit le pentapeptide G contenant une Phe, ce qui permet de déduire que Phe est à l'extrémité C-terminale. Étant donné que cette enzyme fournit aussi le dipeptide Lys-Tyr, soit la fin du peptide, la Phe doit nécessairement être située en position 6, avant Lys. Cela permet automatiquement de positionner Val en position 5. L'octapeptide inconnu a donc la structure finale suivante :

Trp—Leu—Arg—Met—Val—Phe—Lys—Tyr

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Un nouveau médicament antihypertenseur est découvert à partir d'un venin de serpent

La pression artérielle chez l'humain se mesure en millimètres de mercure (mmHg) et est idéalement de 120/80 (pression systolique/pression diastolique). Une hypertension de 140/90 est considérée comme légère, alors qu'une hypertension dépassant 180/110 est très sévère et doit être traitée pour éviter des complications (cardiovasculaires, neurologiques, rénales) graves. L'hypertension artérielle est un problème de santé majeur de notre société et serait responsable de près de la moitié des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des cardiopathies coronariennes (p. ex.: les infarctus). En 2000, la proportion d'hypertendus dans le monde était de 26,2 % et elle devrait atteindre 29,2 % en 2015.



Un *Bothropoides jararaca* dans son environnement

Les causes de l'hypertension sont multiples : rétention d'eau, excès de chlorure de sodium (NaCl), durcissement des artères, insuffisance rénale, mauvaise alimentation, mode de vie sédentaire, etc. Le traitement de l'hypertension inclut souvent la prise, à vie, de plusieurs classes de médicaments et repose sur la compréhension des mécanismes de régulation de la tension artérielle.

Au milieu du XXe siècle, plusieurs chercheurs se sont intéressés à comprendre le système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) pour le contrôle de l'hypertension artérielle, et ce, dans le but de mettre au point de nouveaux médicaments antihypertenseurs novateurs. L'action de ce système est maintenant bien connue et décrite dans les lignes suivantes.

Le foie fabrique et relâche dans le sang une protéine globulaire (452 acides aminés) appelée « angiotensinogène ». Cette protéine n'a aucune activité biologique, mais la séquence des 12 premiers acides aminés (*voir la structure ci-après*) est capitale pour le reste du processus. Lorsque la pression systolique descend sous les 90 mmHg, le rein produit de la rénine, une enzyme hydrolysant l'angiotensinogène en un décapeptide appelé « angiotensine I ». Ce peptide sans activité biologique est ensuite clivé par une autre enzyme rénale, l'enzyme de conversion de l'angiotensine I, ou ECA (ACE en anglais pour *angiotensin converting enzyme*), pour produire un octapeptide, l'angiotensine II, qui est un puissant

Asp — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Phe — His — Leu ⸾ Val — Ile — ...
angiotensinogène
(452 acides aminés au total ; protéine produite par le foie)

↓ rénine (enzyme du rein)

Asp — Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Phe ⸾ His — Leu
angiotensine I

↓ **ECA enzyme de conversion de l'angiotensine I (rein)**

Asp ⸾ Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Phe
angiotensine II (vasoconstricteur)

↓

Arg — Val — Tyr — Ile — His — Pro — Phe
angiotensine III
(vasoconstricteur et stimulateur d'aldostérone)

Arg — Pro — Pro — Gly — Phe — Ser — Pro ⸾ Phe — Arg
bradykinine (vasodilatateur)

↓ Hydrolyse — **ECA enzyme de conversion de l'angiotensine I (rein)**

Arg — Pro — Pro — Gly — Phe — Ser — Pro
(perte de vasodilatation)

⇒ **Augmentation de la pression sanguine** ⇐

pyroGlu — Lys — Trp — Ala — Pro
(peptide V-3-A)



- Libération de bradykinine (vasodilatation)
- Inhibition de l'ECA

Diminution de la pression artérielle

vasoconstricteur (faisant augmenter la pression artérielle). L'angiotensine II est ensuite dégradée en angiotensine III. Ce peptide ne possède que 40 % du pouvoir vasoconstricteur de l'angiotensine II, mais il stimule la production d'aldostérone (*voir le complément sur les corticostéroïdes dans les ressources numériques*), un important régulateur rénal de la rétention de l'eau et des ions sodium (ce qui a aussi pour effet de faire augmenter la pression artérielle). L'ECA a aussi une autre fonction, soit l'hydrolyse de la bradykinine, un puissant vasodilatateur produit par l'organisme. L'ECA contribue donc à faire augmenter la pression sanguine de deux façons : par la production d'un vasoconstricteur (angiotensine II) et par l'inactivation d'un vasodilatateur (bradykinine). Inhiber la production de l'ECA est donc un moyen à privilégier pour la mise au point d'agents antihypertenseurs.

Le jararaca (*Bothropoides jararaca*) est une vipère vivant en Amérique du Sud. Son habitat est la forêt tropicale, mais ce serpent préconise aussi les terrains ouverts avec une végétation suffisante pour s'y camoufler, comme les terres agricoles. De 1902 à 1945, plus de la moitié des morsures rapportées au Brésil étaient causées par ce serpent. Son venin est hémotoxique mais rarement mortel (0,7 % des cas) et il cause une chute draconienne de la pression artérielle chez la victime.

Dans les années 1960, des chercheurs brésiliens de l'Université de São Paulo s'intéressent tout particulièrement au venin du jararaca et détectent la bradykinine dans le plasma sanguin d'animaux injectés avec ce venin. Ces chercheurs découvrent aussi dans ce venin un facteur potentialisant l'effet de la bradykinine, ce facteur augmentant de manière significative la durée et l'ampleur de ses effets sur la vasodilatation et la baisse de la pression artérielle. Ce facteur s'est avéré être un mélange de peptides inhibant fortement l'ECA. La structure d'un de ces peptides, le V-3-A, a pu être élucidée.

À la suite de cette découverte, les chercheurs de la compagnie pharmaceutique E. R. Squibb & Sons Ltd (aujourd'hui Bristol-Myers Squibb) se lancent dans un important programme de recherche afin de mettre au point le premier médicament inhibiteur de l'ECA pour le traitement de l'hypertension artérielle. Ces efforts ont permis de mettre en marché le captopril, un médicament innovateur d'une efficacité remarquable. Cette découverte a permis par la suite la mise au point d'inhibiteurs de l'ECA améliorés, comme l'énalapril, le lisinopril et le ramipril.

HS N O O OH

captopril
(inhibiteur de l'ECA)
(Bristol-Myers Squibb)

6.7.4 Niveaux de structures

Les polypeptides et les protéines sont constitués de longues séquences de résidus d'acides aminés, ce qui pourrait laisser croire que ces molécules sont extrêmement flexibles ou de forme mal définie. Il n'en est rien, puisque beaucoup de polypeptides et de protéines ont été isolés sous une forme cristalline et possèdent une structure bien définie. Même en solution, ces composés demeurent dans un arrangement structuré. Les expériences de diffraction des rayons X[6] montrent que ces chaînes polypeptidiques adoptent diverses formes locales particulières (structure secondaire), ce qui confère au polypeptide ou à la protéine une structure définie et biologiquement déterminante pour l'ensemble de la chaîne (ou du cycle) (structure tertiaire). Cette fonction biologique demande parfois que plusieurs chaînes polypeptidiques agissent de concert, créant une superstructure appelée « structure quaternaire ». Ces différents niveaux de structures sont représentés dans la figure 6.29 (*voir page suivante*).

Ces quatre niveaux d'organisation sont décrits en détail dans les sections suivantes. Il faut toutefois prendre conscience qu'il existe beaucoup d'autres niveaux d'organisations structurales plus complexes, menant ainsi à l'élaboration des tissus et des organes.

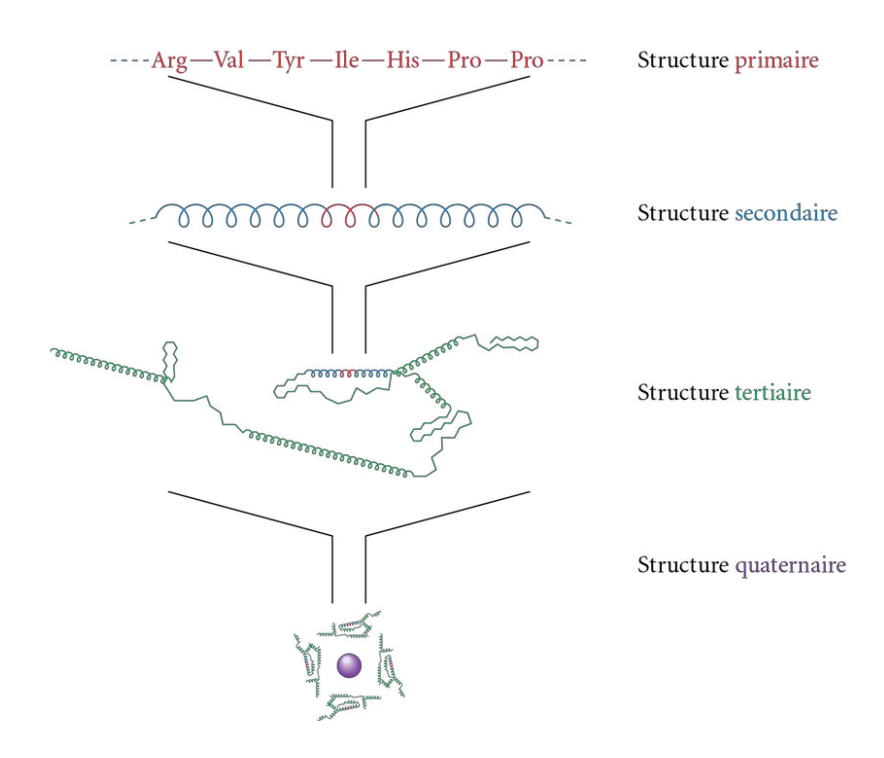


Figure 6.29
Niveaux de structures des polypeptides et des protéines

6.7.4.1 Structure primaire

La **structure primaire** des polypeptides et des protéines correspond simplement à la séquence des résidus d'acides aminés de ces derniers. La structure primaire est donc représentée par la succession (en chaîne) des symboles à trois lettres désignant les résidus d'acides aminés, de l'acide aminé *N*-terminal à l'acide aminé C-terminal (des codes à une seule lettre sont utilisés pour de très longues séquences).

6.7.4.2 Structure secondaire

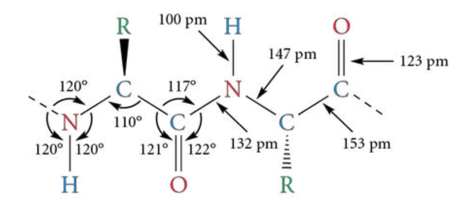
La **structure secondaire** des polypeptides décrit les différentes conformations tridimensionnelles que peut adopter la chaîne peptidique sur certains segments du polypeptide. Ces repliements de chaînes sont favorisés et stabilisés par la présence de ponts hydrogène intramoléculaires entre les résidus d'acides aminés. Les conformations principalement présentes sont les hélices α, les feuillets β et les coudes. Pour mieux comprendre l'existence de ces conformations, il faut d'abord discuter des caractéristiques structurales de la liaison peptidique.

A) Caractéristiques structurales de la liaison peptidique

En 1939, les chimistes américains **Linus Carl Pauling** (1901-1994)[7] et **Robert B. Corey** (1897-1971) entreprennent une série d'études sur la conformation des chaînes peptidiques au moyen de l'analyse par diffraction des rayons X. Ces importants travaux ont notamment servi à déterminer la géométrie de la liaison peptidique, mais aussi à établir pour la première fois la présence des différents types de structures secondaires (hélices α, feuillets β) présents dans les chaînes peptidiques.

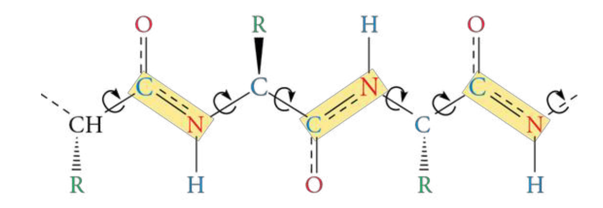
Les caractéristiques structurales (angles et longueurs des liaisons) d'une chaîne peptidique sont représentées dans la figure 6.30. De façon générale, une liaison peptidique adopte une conformation à l'intérieur de laquelle les six atomes impliqués dans la liaison amide sont situés dans un même plan. Ces six atomes comprennent les quatre atomes de la liaison NH—C═O ainsi que les deux carbones adjacents porteurs des chaînes R. Cette disposition s'explique par le fait que le groupement amide présente une géométrie coplanaire (angles d'environ 120°). La longueur de la liaison C—N du groupement amide (132 pm) se rapproche beaucoup plus de la valeur pour une liaison double carbone-azote (129 nm) (dans laquelle l'atome d'azote est hybridé sp^2) que de

Figure 6.30
Caractéristiques structurales d'une chaîne peptidique



celle d'une liaison simple carbone-azote (147 nm). La délocalisation du doublet d'électrons libre de l'azote dans la liaison double C═O implique aussi que la rotation autour du lien C—N est fortement restreinte et que les atomes de carbone portant les chaînes latérales R sont presque toujours *trans* l'une par rapport à l'autre (*voir la figure 6.31*). La rotation autour des atomes de carbone portant ces chaînes latérales est toutefois possible et permet à la chaîne peptidique d'adopter, en théorie, plusieurs conformations.

Figure 6.31
Rotation des groupements amides plans autour des liens simples



B) Ponts hydrogène

La nature de la liaison peptidique fait en sorte que des ponts (ou liaisons) hydrogène sont possibles. Ces liens s'effectueront nécessairement entre un groupe N—H et un groupe carbonyle de façon à former des liaisons de type C═O---H—N. Ces ponts peuvent s'effectuer de façon intramoléculaire (entre un N—H d'un certain lien peptidique et un C═O situé plus loin sur la chaîne) ou de façon intermoléculaire (entre un N—H d'une chaîne peptidique et un C═O d'une autre chaîne peptidique). Quoique relativement faible (10 à 30 kJ/mol) comparativement à un lien covalent (approximativement 400 kJ/mol), la présence de plusieurs de ces ponts au sein des chaînes peptidiques est un facteur majeur de stabilisation dans les différents types de structures secondaires des peptides.

C) Hélice α

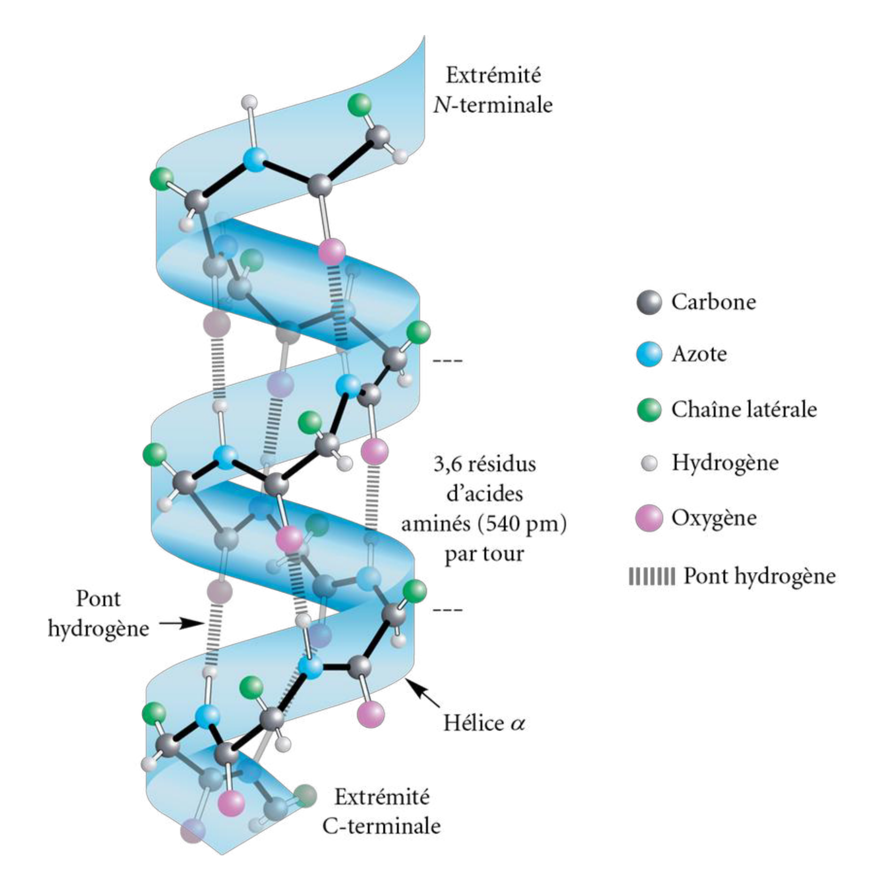
REMARQUE
La rotation de l'hélice α dans le sens horaire est due au fait que les acides aminés naturels sont de configuration L. Une hélice α formée uniquement d'acides aminés de configuration D tournerait dans le sens contraire des aiguilles d'une montre et serait l'image miroir (énantiomère) de la précédente.

L'hélice α est un type de structure secondaire fréquemment rencontré dans les chaînes peptidiques (*voir la figure 6.32, page suivante*). À la suite d'une légère torsion, la chaîne prend la forme d'une hélice dont le pas est à droite, c'est-à-dire tournant dans le sens des aiguilles d'une montre autour de son axe central. Un tour d'hélice compte 3,6 résidus d'acides aminés (ou 540 pm). Cette forme est très stabilisée par des ponts hydrogène intramoléculaires orientés parallèlement à l'axe de la chaîne (les liaisons N—H pointent vers l'extrémité *N*-terminale, alors que les C═O pointent vers l'extrémité C-terminale). Chaque groupement amide forme un pont hydrogène avec un groupement amide situé trois acides aminés plus loin (en avant et en arrière). Les groupements R situés sur les carbones α sont tous orientés vers l'extérieur de l'hélice, diminuant grandement l'encombrement stérique.

Certains acides aminés comme la proline et la glycine ne sont toutefois pas favorables à la formation d'hélices α. La proline est un acide aminé cyclique dont l'atome d'azote du groupement amide ne possède pas d'atomes d'hydrogène et ne peut donc pas former de ponts hydrogène. Dans le cas de la glycine, l'absence de substituant sur le carbone α (un CH_2) rend l'hélice trop flexible. Dans une moindre mesure, la tyrosine et la sérine peuvent aussi empêcher l'hélice de se former en raison de la présence du groupement —OH dans leur chaîne latérale, ce qui crée des ponts hydrogène non désirés.

L'hélice α est un motif souvent présent dans de nombreuses protéines ou portions de protéines. Par exemple, les kératines α sont présentes chez les mammifères, notamment chez l'humain, et sont des protéines fibreuses (hélices α) composant la peau, les

Figure 6.32
Hélice α d'une chaîne polypeptidique



cheveux, les poils, la laine, les cornes, les griffes, les ongles et la myosine (un composant des fibres musculaires). Ces protéines contiennent souvent un haut taux d'acides aminés à base de soufre, et la formation de ponts disulfure entre les molécules confère plus de rigidité à l'ensemble de la structure (*voir la section 6.7.4.3, p. 290*).

D) Feuillet β

Un autre type de structure secondaire fréquemment rencontré dans les polypeptides est le feuillet β. Le feuillet se forme à la suite des repliements de la chaîne peptidique sur elle-même, de façon que plusieurs sections de la chaîne puissent être alignées côte à côte de manière antiparallèle; ces sections de chaîne sont retenues entre elles par des ponts hydrogène intramoléculaires (*voir la figure 6.33*).

De plus, les chaînes latérales R des résidus d'acides aminés alternent au-dessus et au-dessous du plan moyen du feuillet de façon à minimiser les répulsions stériques. Le feuillet β adopte donc une structure plissée, comme un escalier ou une feuille de papier pliée en accordéon. À cause des répulsions stériques entre les groupements R, les feuillets β sont principalement constitués d'acides aminés possédant de petits groupements R, soit le plus souvent Gly ou Ala.

Comme dans le cas de l'hélice α, la proline interrompt l'occurrence du feuillet β en raison de l'absence de liaison N—H dans le groupement amide. Dans une moindre mesure, l'acide aspartique et l'asparagine ont parfois le même effet.

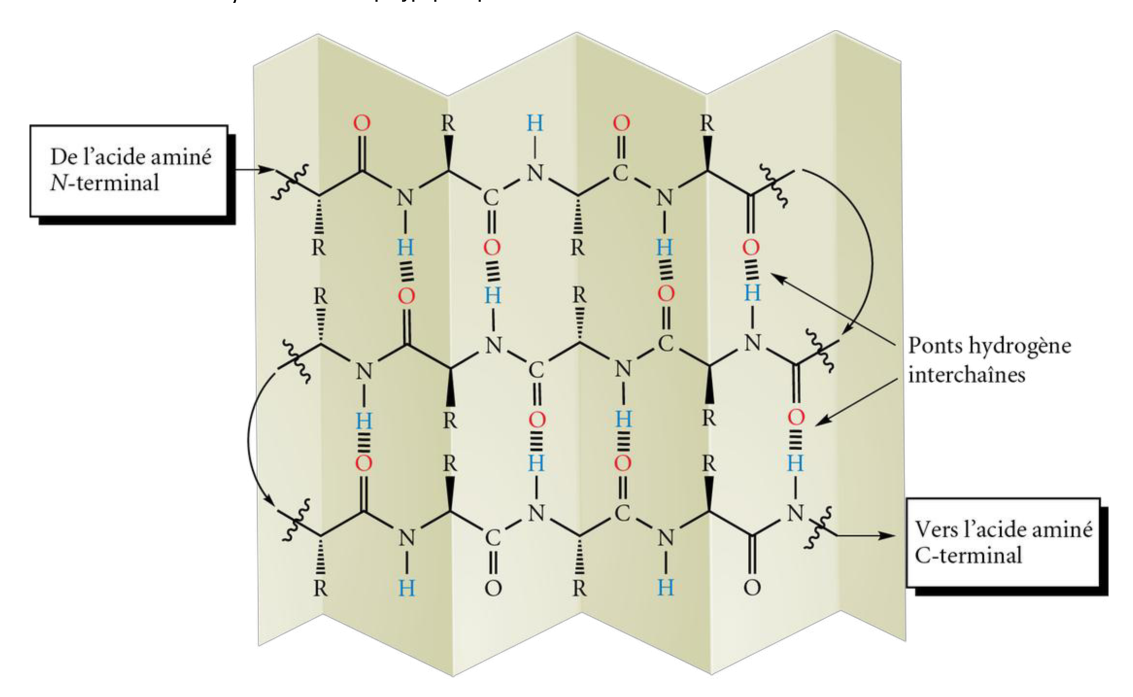
Le feuillet β est aussi un motif souvent présent dans de nombreuses protéines. Par exemple, les kératines β sont présentes chez les oiseaux (un composant des becs, des plumes, des griffes) et les reptiles (un composant des écailles, des carapaces, des peaux cuirassées). Les kératines β sont beaucoup plus résistantes que les kératines α.

Plusieurs soies naturelles, appelées «fibroïnes», sont constituées de chaînes peptidiques dans lesquelles la présence d'hélices α et de feuillets β est capitale. Par exemple, la soie produite par la chenille *Bombyx mori* (ou ver à soie) regroupe des qualités textiles exceptionnelles. Cette fibre est constituée de deux protéines, la fibroïne et la séricine. La fibroïne constitue la partie centrale du brin, tandis que la séricine entoure ce dernier.



Isadora Duncan (1877-1927) était une danseuse américaine de réputation internationale. Elle connut une fin tragique lors d'une promenade en automobile alors que son long foulard de soie rouge attaché à son cou et flottant au vent s'entremêla dans la roue arrière du véhicule.

Figure 6.33 Structure en feuillet β d'une chaîne polypeptidique



La séricine n'est pas à l'origine des qualités textiles de la soie, ne lui donnant que sa coloration. La fibroïne, dont la masse molaire est d'environ 400 000 g/mol, possède une structure très cohérente et constituée de séquences répétitives de deux acides aminés, l'alanine et la glycine. Les séquences riches en alanine forment des feuillets β (donnant force et résistance), alors que les séquences riches en glycine forment des hélices α (donnant résistance et élasticité). En plus d'être très légère, hydrophobe, isolante et infroissable, cette fibre est dotée d'une certaine élasticité et d'une surprenante ténacité à la rupture.

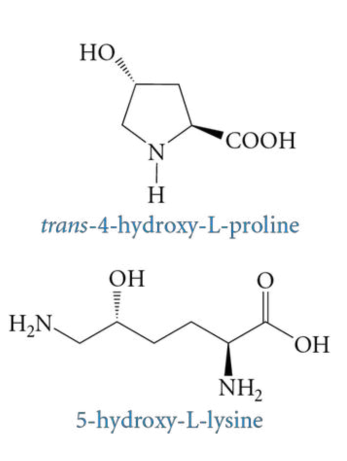


Les soies d'araignées sont constituées de fibroïnes, une association de protéines fibreuses en hélices α et feuillets β.

Il en va de même pour les araignées qui sont passées maîtres dans la fabrication de soies (fibroïnes). En effet, les araignées disposent de six glandes séricigènes (à la base de l'abdomen) et produisent plusieurs types de soies en fonction de leurs utilisations : pour se déplacer (fils de suspension), pour confectionner les différentes parties de leurs toiles et attraper leurs proies (fils adhésifs), pour confectionner des cocons (protection des œufs), pour enrober leurs proies, etc. Certaines araignées de petite taille tissent aussi un fil appelé « fil de la Vierge », ce qui leur permet d'être transportées par le vent sur des distances de plusieurs centaines de kilomètres.

Ces soies sont aussi constituées de successions d'hélices α et de feuillets β, ce qui explique la grande ductilité de ces fibres : celles-ci peuvent s'étirer jusqu'à 40 % de leur longueur sans se briser.

E) Une forme hélicoïdale très particulière : le collagène



trans-4-hydroxy-L-proline

5-hydroxy-L-lysine

Le vieillissement implique pour les êtres vivants une dégradation graduelle de leurs tissus et de leurs structures : les os deviennent plus friables, le cartilage entre les os se désagrège et la peau se ride. Tous ces désagréments sont causés par la dégradation d'une protéine, le collagène.

Le collagène est de loin la protéine fibrillaire la plus abondante chez les mammifères. Sa principale fonction est de donner aux tissus une résistance à l'étirement. L'unité fondamentale du collagène est le tropocollagène : cette protéine est formée par trois chaînes peptidiques α enroulées sous forme d'une triple hélice. Les chaînes contiennent 1055 acides aminés et sont principalement constituées de glycine (33 %), de proline (plus de 10 %) et de deux acides aminés peu communs, la 4-hydroxyproline (Hyp) et la 5-hydroxylysine (Hyl). Ces chaînes sont reliées entre elles par des ponts hydrogène entre l'hydroxyproline et l'hydroxylysine, et par des liaisons covalentes, ce

qui en fait une « tresse » particulièrement résistante. Les chaînes α contiennent aussi des groupements glucides (glucose, galactose), ceux-ci étant greffés sur les résidus 5-hydroxylysine (à partir de la fonction OH sur la chaîne latérale). Différentes combinaisons (ou séquences des quatre acides aminés) sont possibles, et de nombreux types de collagènes existent. Chaque type de collagène (plus d'une dizaine sont connus) possède des propriétés distinctes et se trouve dans des tissus particuliers. Par exemple, les collagènes de type I sont présents, entre autres, dans la peau, les os, les tendons et la cornée, alors que ceux de type II sont présents dans le corps vitreux de l'œil et que ceux de type III sont présents dans les muscles squelettiques et les vaisseaux sanguins.

La présence des deux acides aminés peu communs, la 4-hydroxyproline et la 5-hydroxylysine, s'explique par l'hydroxylation (*in vivo*) respective de la proline et de la lysine. Deux enzymes catalysent cette hydroxylation, soit la prolylhydrolase et la lysylhydrolase. Ces enzymes nécessitent absolument la présence de vitamine C (ou acide ascorbique) pour leur bon fonctionnement. Une carence sévère en vitamine C engendre des défauts de fabrication du collagène, causant ainsi la fragilisation des tissus (au Moyen Âge, les marins étaient fortement atteints de cette maladie appelée « scorbut », faute de pouvoir consommer fruits et légumes).



La guimauve commerciale contient de la gélatine, un mélange de protéines et de polypeptides issu de l'hydrolyse partielle du collagène des os et de la peau d'animaux.

Le collagène constitue la matière première pour la fabrication de la gélatine. En effet, l'hydrolyse partielle du collagène animal (ébullition prolongée de peaux et d'os de porcs et de bœufs) cause la dissociation des chaînes (bris des ponts hydrogène) et conduit à la formation de la gélatine[8]. Lorsque dissoutes dans de l'eau chaude, les chaînes ont peu d'interactions entre elles et adoptent des conformations aléatoires. En refroidissant, plusieurs interactions entre les chaînes s'établissent, ce qui crée aussi des cavités (ou « poches ») dans lesquelles l'eau peut être emprisonnée : un gel colloïdal est donc formé. La gélatine est donc abondamment utilisée pour ses propriétés gélifiantes dans l'industrie alimentaire (Jell-O, guimauves[9]), dans la fabrication des allumettes (liant permettant de garder les ingrédients collés dans la tête de l'allumette) et même comme gélifiant capillaire peu coûteux.

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Les antibiotiques de type β-lactames

Les infections bactériennes font partie de notre vie quotidienne : infection d'une plaie, pneumonie, infection urinaire, otite, méningite, etc. Une visite chez le médecin s'impose et une prescription d'antibiotiques règle habituellement le problème.

Par définition, un antibiotique est une substance bloquant la prolifération des bactéries. Beaucoup d'antibiotiques sont des produits naturellement fabriqués par des microorganismes tels que des champignons et d'autres bactéries. Ces substances sont produites pour éliminer des bactéries concurrentes dans leur biotope. Le nombre d'antibiotiques naturels utilisables par l'homme est toutefois restreint. La majorité des antibiotiques sur le marché sont des molécules de synthèse dérivées ou non d'antibiotiques naturels et issues de la recherche pharmaceutique.

Plusieurs familles d'antibiotiques existent, mais les β-lactames (souvent appelés « pénicillines ») sont de loin les antibiotiques les plus utilisés. Ces antibiotiques ont une propriété structurale commune, soit un amide cyclique à quatre chaînons (β-lactame) et qui est la partie efficace de la molécule. Cette grande famille comprend principalement les pénicillines, les céphalosporines, les monobactames, les carbapénèmes et les inhibiteurs de la β-lactamase (p. ex. : l'acide clavulanique).

La biosynthèse des pénicillines et des céphalosporines est bien connue et résulte de la condensation peptidique non ribosomale de trois acides aminés : l'acide L-aminoadipique, la L-cystéine et la D-valine.

Le premier antibiotique de type β-lactame à être découvert a été la pénicilline G par le chercheur écossais **Alexander Fleming** (1881-1955) en 1927. La production industrielle n'a toutefois commencé qu'en 1942, pendant la Deuxième Guerre mondiale (les besoins étaient criants et les infections étaient une cause importante de mortalité pour les blessés et les malades). La pénicilline G est toutefois un antibiotique à spectre étroit, c'est-à-dire qu'elle n'est efficace que pour un nombre restreint d'infections (principalement les bactéries *Gram-positives*).

L'indéniable utilité de la pénicilline G a engendré par la suite beaucoup d'activités de recherche afin de découvrir des β-lactames à spectres plus larges. Ces recherches ont permis de mettre au point d'autres pénicillines

R_1 = —CH_2Ph : pénicilline G
R_1 = —CH_2OPh : pénicilline V

de synthèse, plusieurs céphalosporines (quatre générations ont été mises au point), les monobactames et, plus récemment, les carbapénèmes.

Toutefois, l'activité des β-lactames (ou de tout autre antibiotique) n'est pas éternelle : avec le temps, les bactéries développent des mécanismes de résistance, de sorte qu'un antibiotique devient, tôt ou tard, inefficace. En raison de ce phénomène de résistance, la découverte et la mise au point continue de nouveaux antibiotiques restent nécessaires.

Les β-lactames agissent sur les bactéries en se fixant sur leur paroi cellulaire afin d'en inhiber la synthèse pendant la division cellulaire, les cellules avec des membranes incomplètement formées ne pouvant survivre.

En revanche, les bactéries disposent de nombreux mécanismes pour combattre les antibiotiques naturels ou de synthèse. Les antibiotiques causent un stress évolutif et induisent les bactéries à des mutations génétiques aléatoires. Ce phénomène a pour but de possiblement générer une souche bactérienne mutante et résistante à l'antibiotique. Une souche mutante pourra non seulement survivre, mais elle pourra aussi transmettre par la suite ces gènes de résistance à sa descendance, conduisant rapidement à une souche bactérienne pleinement résistante. Les bactéries peuvent aussi échanger des gènes de résistance entre elles (échanges dits « horizontaux ») de sorte qu'une bactérie peut devenir résistante à un antibiotique sans toutefois y avoir été exposée. Le principal mécanisme de défense des bactéries contre les β-lactames est la production d'enzymes appelées « β-lactamases ». Ces enzymes ont pour fonction d'hydrolyser le noyau β-lactame de l'antibiotique pour le rendre inefficace.

Depuis quelques décennies, la résistance bactérienne aux antibiotiques a grandement augmenté, et le phénomène est mondial. Par exemple, *Staphylococcus aureus* (ou staphylocoque doré) est actuellement l'un des microorganismes pathogènes ayant développé le plus de résistance aux antibiotiques (la majorité des

céfépime
(céphalosporine de 4e génération)
(Bristol-Myers Squibb)

méropénème
(carbapénème à spectre très large)
(AstraZeneca / Sumitomo)

β-lactames sont maintenant inefficaces). Plusieurs raisons peuvent expliquer ce phénomène. Premièrement, l'utilisation excessive d'antibiotiques par l'homme depuis les années 1950 a exposé un grand nombre de bactéries aux antibiotiques. Les antibiotiques sont souvent considérés comme des remèdes miracles et prescrits à outrance (p. ex.: prescription pour un rhume ou une grippe alors que les antibiotiques sont inefficaces contre les virus). Une autre cause est l'utilisation inappropriée d'antibiotiques par les patients eux-mêmes. Plusieurs patients interrompent la prise d'antibiotiques alors que l'infection n'est pas complètement éliminée. L'infection refait surface avec une souche bactérienne possiblement résistante, et un autre antibiotique doit être utilisé pour combattre l'infection. Finalement, les antibiotiques sont massivement utilisés depuis les années 1970 par les éleveurs de bétail (volailles, porcs, bœufs et même poissons) comme supplément alimentaire afin d'accélérer la croissance des animaux[10]. Cette pratique est passée longtemps inaperçue, mais, en 1980, il a été démontré qu'elle pouvait affecter les consommateurs, puisqu'elle favorisait des souches de bactéries résistantes aux antibiotiques. En 2003, l'Organisation mondiale de la santé invitait les éleveurs à ne plus utiliser d'antibiotiques comme facteurs de croissance. L'Union européenne (où la résistance bactérienne est très élevée) emboîtait le pas et établissait une réglementation afin de freiner cette tendance. Toutefois, cette pratique est toujours en vigueur dans plusieurs pays…

L'augmentation de la résistance bactérienne aux antibiotiques a aussi eu des répercussions dans l'industrie pharmaceutique. La fin des années 1990 a vu une baisse marquée du nombre de nouveaux antibiotiques mis sur le marché. Plusieurs géants pharmaceutiques se sont retirés de ce domaine thérapeutique, puisque l'investissement[11] nécessaire au développement de nouveaux antibiotiques devenait, en comparaison au temps de vie utile du médicament, un domaine trop risqué.

Les carbapénènes développés dans les années 1990 (imipénème, méropénème) sont de loin des antibiotiques de type β-lactame possédant les spectres d'activité les plus larges. Pour éviter la résistance bactérienne, ils sont principalement utilisés en milieu hospitalier comme antibiotiques de dernier recours.

6.7.4.3 Structure tertiaire

Les structures secondaires en hélice α (telle la kératine α), en feuillet β (telle la kératine β) ou en triple hélice (le collagène), ainsi que la proportion importante de résidus d'acides aminés peu polaires (glycine, alanine, proline) dans ces structures, permettent d'expliquer le caractère fibreux de ces protéines. Les protéines fibreuses sont généralement peu réactives et insolubles dans l'eau.

Plusieurs polypeptides et protéines adoptent plutôt une forme globulaire. En plus de contenir les structures secondaires décrites dans la section précédente, de fortes interactions peuvent se créer entre certains résidus d'acides aminés situés à différents endroits sur la chaîne. Ces interactions causent des repliements dans la chaîne peptidique de sorte que celle-ci adopte une forme globulaire tridimensionnelle nommée **structure tertiaire**.

Les protéines globulaires contiennent une plus grande proportion d'acides aminés hydrophiles que les protéines fibreuses, ce qui leur confère une plus grande solubilité dans l'eau. Les résidus hydrophiles sont habituellement placés sur la surface extérieure de la forme tridimensionnelle pour assurer le contact avec le milieu aqueux extérieur, alors que les résidus hydrophobes se situent davantage vers le centre de la molécule.

Les protéines globulaires peuvent contenir des hélices α (symbolisées par des spirales), des feuillets β (symbolisés dans les représentations simplifiées par des flèches indiquant le sens *N*-terminal à C-terminal des brins) ainsi que des microstructures telles que les boucles et les coudes. Plusieurs segments peuvent ne pas avoir de structure régulière particulière.

La figure 6.34 illustre une représentation simplifiée du lysozyme, une enzyme globulaire. Le rôle de cette enzyme est l'hydrolyse des glycoprotides de nombreuses bactéries se trouvant dans la salive, le mucus, les larmes et le blanc d'œuf.

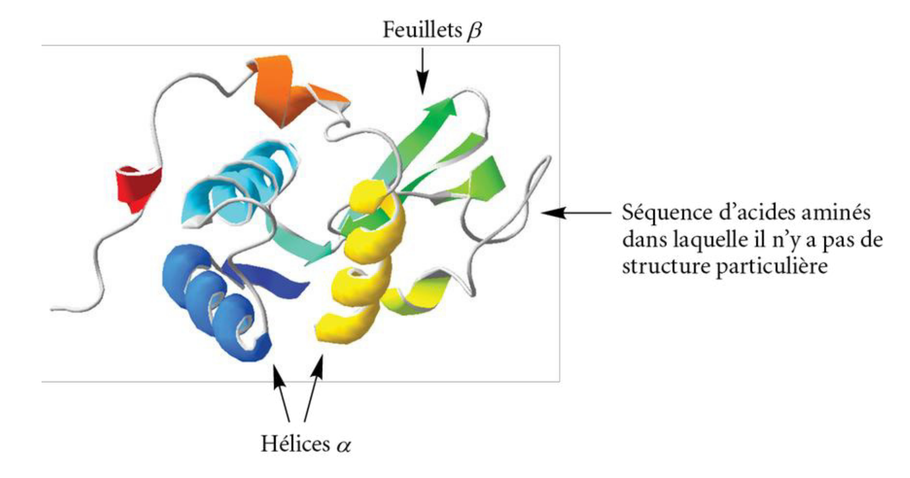


Figure 6.34
Structure tertiaire du lysozyme

Plusieurs types de liaisons et d'interactions entre les groupements des chaînes latérales des résidus permettent la formation et le maintien de la structure tertiaire : il convient de mentionner notamment les interactions hydrophobes ①, hydrophiles ②, ioniques ③, les ponts hydrogène ④ et les ponts disulfure ⑤ (*voir la figure 6.35*).

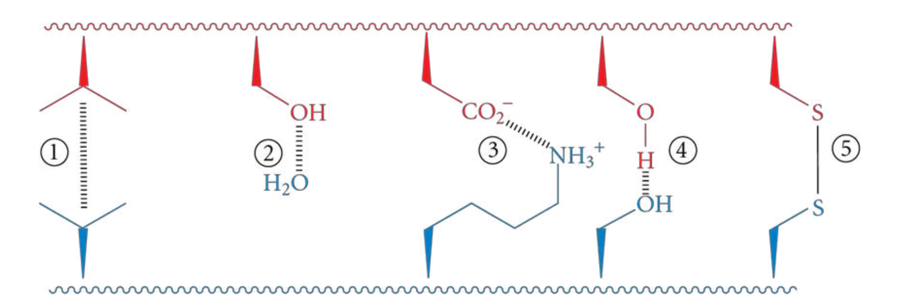


Figure 6.35
Types d'interactions et de liaisons présentes dans la structure tertiaire des polypeptides et des protéines



Les cheveux sont formés de kératine α, une protéine contenant un pourcentage élevé de cystéine.

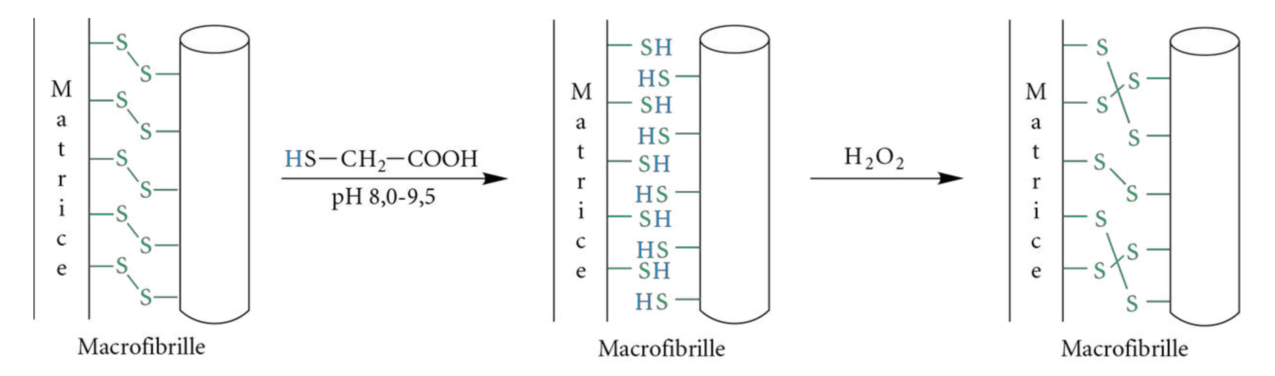
La structure tertiaire de plusieurs types de polypeptides ou de protéines leur permet de remplir un rôle particulier de catalyse de réaction (enzymes), de transport moléculaire ou de régulation. Cette spécialisation a un prix, puisque la structure est dès lors très sensible aux conditions de pH ou de température. Tout changement draconien dans l'une de ces conditions entraîne une dégradation irréversible de la structure tertiaire et de la fonction biochimique : c'est la **dénaturation** du polypeptide ou de la protéine.

La kératine α[12] est un cas particulier de protéine fibreuse très riche en cystéine (plus de 11 %). Deux hélices α de kératine α s'enroulent l'une sur l'autre en superhélice pour former une protofibrille[13]. Huit de ces protofibrilles s'enroulent les unes aux autres pour former une microfibrille. Ces microfibrilles s'enroulent les unes aux autres pour former des macrofibrilles : le nombre de ponts disulfure assurant la stabilité des macrofibrilles détermine le degré de rigidité de la fibre. Ainsi, les becs, les ongles et les griffes contiennent beaucoup de ponts disulfure, alors que la laine n'en contient que très peu.

Dans les cheveux, les macrofibrilles s'enroulent les unes aux autres dans une matrice protéinée globulaire pour former le cortex, soit le centre du cheveu. La forme du cheveu est fonction des interactions entre les protéines globulaires de la matrice et entre ces protéines et les macrofibrilles.

Or, la stabilité de ces interactions est assurée par la présence des nombreux ponts disulfure, par des liaisons ioniques et par des ponts hydrogène. Mouiller les cheveux affecte leur forme, puisque l'eau perturbe les liaisons ioniques et les ponts hydrogène qui assurent une partie des interactions matrice-macrofibrilles. Dans le cas d'une permanente, ce changement plus radical consiste à briser les ponts disulfure pour ensuite les reformer différemment. En premier lieu, les ponts disulfure sont brisés en utilisant un agent réducteur, l'acide thioglycolique, en milieu faiblement basique (*voir la figure 6.36*). Par la suite, les ponts disulfure sont reformés de façon différente en utilisant une solution oxydante de peroxyde d'hydrogène.

Figure 6.36 Reformation des ponts disulfure entre la matrice et les macrofibrilles de kératine α des cheveux dans le cas d'une permanente



6.7.4.4 Structure quaternaire

Plusieurs protéines plus complexes et de masses moléculaires plus élevées peuvent être constituées de plusieurs chaînes peptidiques appelées « sous-unités ». Les différents types de liaisons et d'interactions décrites pour une structure tertiaire peuvent donc aussi s'appliquer entre les différentes sous-unités d'une protéine plus complexe et constituer la **structure quaternaire**.

L'hémoglobine est un bon exemple de protéine possédant une structure quaternaire. Cette protéine est présente à l'intérieur des globules rouges du sang (lui conférant sa couleur) et est responsable du transport de l'oxygène dans le système sanguin. L'hémoglobine est constituée de quatre sous-unités, soit deux sous-unités α comportant 141 résidus d'acides aminés et deux sous-unités β de 146 résidus d'acides aminés, pour un total de 574 acides aminés. Chaque sous-unité possède un groupe prosthétique, l'hème (une porphyrine), contenant un ion Fe^{2+} (*voir la figure 6.37*). La présence de cet ion est cruciale, puisque le Fe^{2+} permet de fixer une molécule d'O_2 (provenant de l'air des poumons). L'hémoglobine oxygénée, de couleur rouge vif, est ensuite transportée dans tout l'organisme par le système sanguin afin de fournir de l'oxygène aux cellules qui en ont besoin. En échange, le CO_2 produit par les cellules (comme résidu de combustion) est aussi complexé par l'ion Fe^{2+} de l'hémoglobine et prend alors une couleur rouge sombre. Le CO_2 est alors transporté vers les poumons pour être expulsé de l'organisme. Les interactions entre l'O_2 et le CO_2 avec l'hémoglobine sont donc faibles et réversibles. Par contre, les ions cyanure (CN−) et le monoxyde de carbone (CO) forment aussi des complexes avec l'hémoglobine, mais ces complexes sont beaucoup plus stables et irréversibles. Le sang pauvre en oxygène prend alors une couleur violacée caractéristique appelée « cyanose ». Un empoisonnement au cyanure ou au monoxyde de carbone provoque donc l'asphyxie chez la victime, puisque le transport de l'oxygène et du CO_2 est empêché.

Pour les plantes, la chlorophylle joue le rôle de transporteur d'oxygène, et sa structure est très similaire à celle de l'hémoglobine. La principale différence est que l'ion Fe^{2+} est remplacé par un ion Mg^{2+}, ce qui lui donne une couleur verte. Certains crabes et araignées ont le sang bleu en raison de la présence de Cu^{2+}.

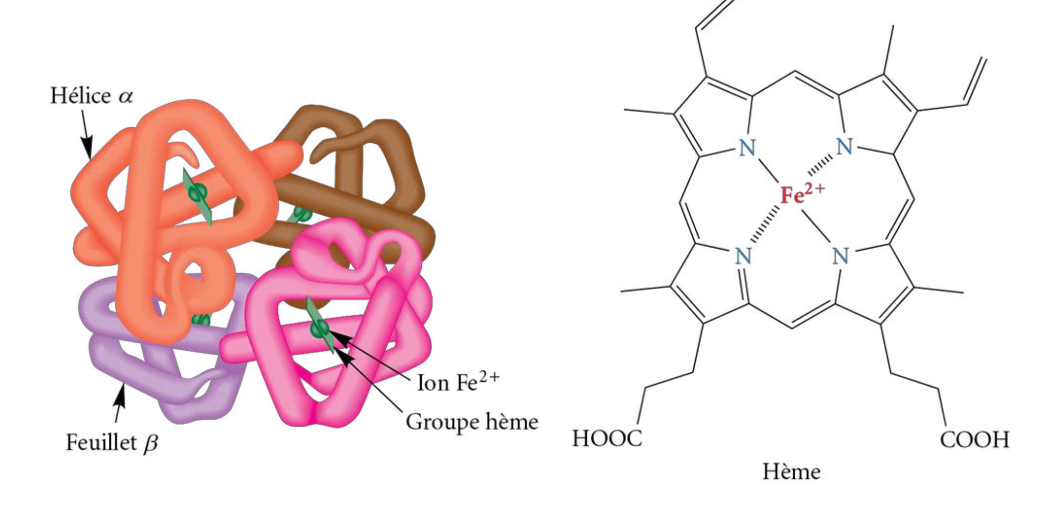


Figure 6.37 Structure quaternaire de l'hémoglobine et groupe prosthétique hème

6.8 Préparation des peptides et des protéines

Les sections précédentes ont permis de cerner la nature et les propriétés des peptides et des protéines ainsi que leurs différents niveaux de structure. La structure primaire de ces composés n'est qu'une suite de résidus d'acides aminés unis les uns aux autres par des liens peptidiques. Leur synthèse devrait être relativement simple, mais il n'en est rien.

Les acides aminés sont des composés bifonctionnels ; cela implique que la formation de la liaison peptidique est dirigée. Autrement dit, il faut lier spécifiquement le groupement carboxyle d'un acide aminé au groupement amino d'un second acide aminé sans faire intervenir les autres groupements carboxyle et amino. L'utilisation de **groupements protecteurs** permet de réussir ce processus, lequel est résumé par les trois étapes suivantes (*voir la figure 6.38*) : 1) la protection des groupements fonctionnels —NH_2 et —COOH non impliqués ; 2) la condensation des groupements carboxyle et amino non protégés (formation du lien peptidique) ; 3) l'enlèvement des groupements protecteurs.

Figure 6.38 Séquence des étapes pour unir sélectivement deux acides aminés

1) Protection des fonctions —NH_2 et —COOH non impliquées dans la condensation

Protection du groupement amino

Protection du groupement carboxyle

2) Création de la liaison peptidique

Lien peptidique

3) Enlèvement des groupements protecteurs

Exemple 6.12

Pour synthétiser le dipeptide Pro—Phe, un chimiste prépare une solution contenant un mélange équimolaire de proline (Pro) et de phénylalanine (Phe), et décide de chauffer le tout. Son approche sera-t-elle couronnée de succès ?

Solution

Les acides aminés peuvent réagir comme une amine ou un acide carboxylique, puisqu'il n'y a aucun groupement protecteur. Chaque acide aminé peut donc réagir avec lui-même comme avec le deuxième acide aminé. Un mélange de dipeptides sera produit et formé de Pro—Pro, Pro—Phe, Phe—Phe et Phe—Pro. Les dipeptides synthétisés auront encore un groupement amino et un groupement carboxyle libres, ce qui pourra ensuite occasionner la formation de trimères, de tétramères, de pentamères, etc. (mélange complexe).

6.8.1 Protections et déprotections des acides aminés

O

O Cl

chlorure de fluorénylméthyloxycarbonyle (Fmoc-Cl)

Les groupements protecteurs doivent être choisis judicieusement de façon que leur incorporation et leur retrait n'affectent pas d'autres groupements protecteurs ou les liaisons peptidiques. Les acides carboxyliques sont souvent protégés sous forme d'esters en utilisant des conditions acides, lesquels peuvent être reconvertis en acide carboxylique par une hydrolyse avec NaOH. Pour les groupements amines, plusieurs groupements protecteurs ont été mis au point, notamment les groupements *N*-benzyloxycarbonyle (*N*-Cbz), *N*-*t*-butyloxycarbonyle (*N*-Boc) et *N*-fluorénylméthyloxycarbonyle (*N*-Fmoc). Chacun de ces groupements protecteurs peut être enlevé en utilisant des conditions réactionnelles spécifiques. Le groupe *N*-Cbz peut être déprotégé par une hydrogénolyse (H_2, Pd/C), le groupe *N*-Boc par un traitement avec l'acide trifluoroacétique (ou TFA) dans le CH_2Cl_2 et le groupe *N*-Fmoc par un traitement avec une base faible (pipéridine dans le diméthylformamide (DMF)). Les figures 6.39 et 6.40 montrent les conditions requises pour l'incorporation et l'enlèvement de ces groupements protecteurs sur un acide aminé de structure générale (R étant la chaîne latérale).

Figure 6.39 Groupements protecteurs pour les fonctions amines des acides aminés

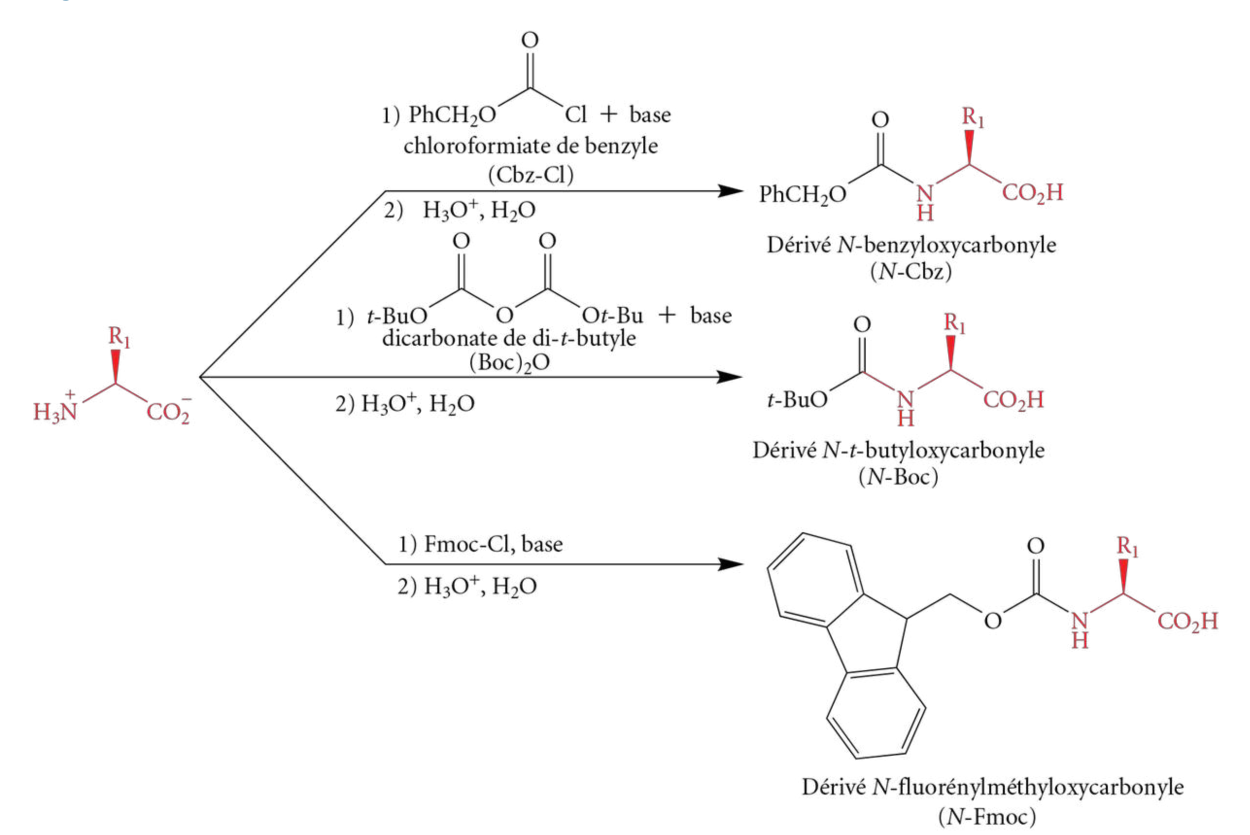


Figure 6.40 Conditions et mécanismes partiels de déprotection des groupements amines des acides aminés

Dérivé *N*-benzyloxycarbonyle (*N*-Cbz)

Dérivé *N*-*t*-butyloxycarbonyle (*N*-Boc)

Dérivé *N*-fluorénylméthyloxycarbonyle (*N*-Fmoc)

6.8.2 Synthèse classique des peptides

REMARQUE

L'approche classique utilisant des groupements protecteurs a permis au chimiste américain **Vincent du Vigneaud** (1901-1978) et à ses collègues de l'Université Cornell de synthétiser pour la première fois deux nonapeptides naturels, l'ocytocine et la vasopressine (*voir p. 273*). Il a reçu le prix Nobel de chimie en 1955 pour l'ensemble de ses travaux.

La figure 6.41 (*voir page suivante*) montre un exemple de synthèse classique pour le tripeptide glycylalanylalanine (Gly—Ala—Ala) en utilisant la stratégie des groupements protecteurs.

La fonction amine de la glycine est d'abord protégée par un groupement benzyloxycarbonyle (Cbz) (étape ①). Ensuite, la fonction acide carboxylique de la glycine est transformée en anhydride mixte afin de faciliter le couplage peptidique éventuel avec l'alanine (étape ②). La transformation de l'alanine en son ester méthylique permet de protéger la fonction —CO_2H (étape ③). Le couplage peptidique entre l'anhydride mixte de Cbz—Gly et Ala—OCH_3 conduit au dipeptide Cbz—Gly—Ala—OCH_3 (étape ④). L'hydrolyse de la fonction ester permet de régénérer l'acide libre (étape ⑤), et cette fonction est activée en anhydride mixte pour le prochain couplage peptidique (étape ⑥). Finalement, le couplage avec une autre molécule de Ala—OCH_3 est effectué pour donner le tripeptide protégé Cbz—Gly—Ala—Ala—OCH_3 (étape ⑦). Il ne reste maintenant qu'à enlever les deux groupements protecteurs : le groupement Cbz par hydrogénolyse (étape ⑧) et l'hydrolyse de la fonction ester (étape ⑨), laquelle génère finalement le tripeptide désiré, Gly—Ala—Ala.

Exercice 6.10 En utilisant la stratégie des groupements protecteurs, proposez une synthèse pour les dipeptides suivants.

a) Pro—Phe b) Phe—Pro c) Lys—Ser—OCH_3

Figure 6.41 Synthèse du tripeptide glycylalanylalanine (Gly—Ala—Ala) avec la stratégie des groupements protecteurs

Comme cela a été mentionné précédemment, une liaison peptidique peut être effectuée par la condensation d'un acide carboxylique et d'une amine, mais elle demande des conditions réactionnelles draconiennes. Le passage par un anhydride mixte est donc une façon beaucoup plus douce de former la liaison peptidique. Une autre façon de faciliter le couplage peptidique est l'utilisation du dicyclohexylcarbodiimide (ou DCC). Ce réactif permet d'activer le groupement carboxyle et aussi d'agir comme agent déshydratant durant la réaction. Le sous-produit du DCC après la réaction est la dicyclohexylurée (DCU), un composé très peu soluble dans la majorité des solvants organiques et pouvant être enlevé par une simple filtration. La figure 6.42 (*voir page suivante*) montre le mécanisme réactionnel utilisant le DCC pour la formation du lien peptidique.

Exercice 6.11 En utilisant la stratégie des groupements protecteurs et le DCC comme agent de couplage, proposez une synthèse pour le tripeptide His—Asp—Tyr(OCH_3)—OH.

His—Asp—Tyr(OCH_3)—OH

Il est maintenant facile de constater que la synthèse d'un petit peptide demande plusieurs étapes chimiques. À titre d'exemple, la synthèse du tripeptide Gly—Ala—Ala décrite dans la figure 6.41 nécessite neuf transformations. En chimie organique, un rendement de 90 % pour une réaction donnée est considéré comme excellent. Après chaque transformation chimique, une purification du produit obtenu est généralement nécessaire afin de le débarrasser de ses impuretés pour l'étape subséquente. En supposant que chaque étape décrite pour la préparation de Gly—Ala—Ala se soit déroulée avec un rendement de 90 %, le rendement global de cette synthèse serait de $(0,90)^9$, soit 39 %. La synthèse de longs peptides selon cette approche classique a donc comme principal désavantage un rendement global très faible.

6.8.3 Synthèse automatisée des peptides

En 1965, le chimiste américain **Robert Bruce Merrifield** (1921-2006)[14] publie un article décrivant une technique automatisable de synthèse peptidique. Sa technique consiste à fixer sur un matériau solide le début C-terminal de la chaîne peptidique à créer et à y coller un à un les acides aminés désirés avec leur extrémité *N*-terminale protégée. Après chaque condensation, les réactifs en excès et les sous-produits peuvent être évacués du support solide par de simples lavages avec les solvants appropriés. Aucune purification de la chaîne peptidique en cours d'élongation n'est nécessaire après chaque étape. Lorsque le peptide est entièrement synthétisé, celui-ci est clivé de son support solide par une réaction chimique.

La synthèse originale de Merrifield implique que la protection de l'extrémité *N*-terminale des acides aminés ajoutés soit assurée par le groupement *t*-Boc. De nos jours, le groupement terminal Fmoc est aussi largement utilisé. La majorité des acides aminés déjà protégés par un groupement Fmoc ou *t*-Boc sont commercialement disponibles.

Les étapes de la synthèse peptidique en phase solide (SPPS) selon la méthode de Merrifield sont résumées dans la figure 6.43 (*voir p. 299*). La phase solide utilisée est une résine de polystyrène (sous forme de petites billes insolubles dans la majorité des

Figure 6.42 Mécanisme de la formation du lien peptidique avec le DCC

Acide aminé n° 1

dicyclohexylcarbodiimide (DCC)

Acide aminé n° 2

Transfert H^+

Dipeptide

dicyclohexylurée (DCU)

solvants) contenant des extrémités —CH_2Cl. L'étape ① de la synthèse consiste à fixer d'abord l'acide aminé C-terminal (protégé sous forme *N*-Boc) à la résine. Le groupement protecteur *N*-Boc est ensuite enlevé (étape ②) par un traitement avec CF_3COOH pour générer l'acide carboxylique libre. À l'étape ③, le second acide aminé (*N*-protégé) est ajouté afin de créer une liaison peptidique avec l'acide aminé déjà attaché sur la résine. Un agent de couplage doit être utilisé, mais le DCC est inadéquat, puisque la DCU formée est insoluble dans la majorité des solvants organiques et qu'elle peut difficilement être éliminée du support polymérique. Le diisopropylcarbodiimide (DIC) est plutôt utilisé, puisque la diisopropylurée (DIU) formée est beaucoup plus soluble. L'étape ④ est identique à l'étape ②, soit l'enlèvement du groupement protecteur pour générer l'acide libre. Enfin, l'étape finale (étape ⑤) consiste à décrocher le peptide du support polymérique par un traitement au HBr / CF_3COOH.

De nos jours, ce processus est réalisé en continu à l'aide d'appareils programmables et complètement automatisés. Les acides aminés et les réactifs nécessaires pour l'enlèvement des groupements protecteurs sont généralement utilisés en excès (jusqu'à 10 fois), ce qui permet de compléter chaque réaction avec des rendements supérieurs à 99,5 %. Selon les groupements protecteurs utilisés, le temps de synthèse varie de 20 à 60 minutes par acide aminé. Cette technique a bien entendu ses limites et permet la synthèse de peptides possédant jusqu'à une centaine d'acides aminés. En 1969, Merrifield utilisa cette technique pour synthétiser l'enzyme ribonucléase (contenant 124 acides aminés) en seulement six semaines !

N=C=N

diisopropylcarbodiimide (DIC)

O H H N—C—N

diisopropylurée (DIU)

Figure 6.43 Séquence des étapes de la synthèse peptidique sur phase solide (SPPS)

Cl

① Attachement à la résine

HO_2C H N Boc R_1 + base

O O H N Boc R_1

② Déprotection CF_3COOH / CH_2Cl_2

O O $\overset{+}{N}H_3$ R_1

R_2 Boc N H CO_2H + base

③ Couplage avec DIC

O O H N C O R_2 N H Boc R_1

④ Déprotection CF_3COOH / CH_2Cl_2

O O H N C O R_2 $\overset{+}{N}H_3$ R_1

⑤ Libération du peptide HBr / CF_3COOH

Br +

^-O_2C H N C O R_2 $\overset{+}{N}H_3$ R_1

Dipeptide

Exercice 6.12 Écrivez toutes les étapes chimiques pour la synthèse en phase solide du tripeptide Ser—Glu—Val.

SUR LES TRACES DE NORMAND VOYER

Rassembler pour mieux avancer

«Il y a beaucoup de place là-dessous.» Dans un discours célèbre prononcé en 1959 devant les membres de l'American Physical Society, le physicien américain **Richard Feynman** (1918-1988) exhortait les scientifiques présents à explorer les grands territoires inconnus dans les dimensions nanométriques et à y faire interagir des objets moléculaires pouvant être créés en laboratoire. La folle épopée de la nanotechnologie était lancée et allait susciter l'enthousiasme des générations à venir.

C'est dans ce contexte qu'en 1985, le chercheur américain Donald J. Cram (Université UCLA) accueille un jeune chercheur postdoctoral de 26 ans, Normand Voyer. Ce dernier vient tout juste de terminer sa thèse de doctorat sur les récepteurs moléculaires sous la direction du professeur Robert Chênevert, de l'Université Laval.

Le jeune Voyer sait que le professeur Cram est l'un des meilleurs spécialistes au monde de la chimie supramoléculaire, domaine dans lequel des substances sont créées en laboratoire pour un but très précis, comme le transport «en cage» d'autres substances (*voir la figure ci-contre*). Son choix était très avisé, puisque Cram recevra deux ans plus tard le prix Nobel de chimie!

Après ce stage, Voyer se joint aux laboratoires de recherche de la compagnie DuPont à Wilmington, au Delaware, pour l'étude et la mise au point de peptides et de protéines. En 1988, il décide toutefois de poursuivre son cheminement comme professeur à l'Université de Sherbrooke. Il y amorce une carrière fort prometteuse, basée notamment sur la synthèse et l'étude structurale de nombreux peptides et de diverses protéines consacrées à la reconnaissance moléculaire.

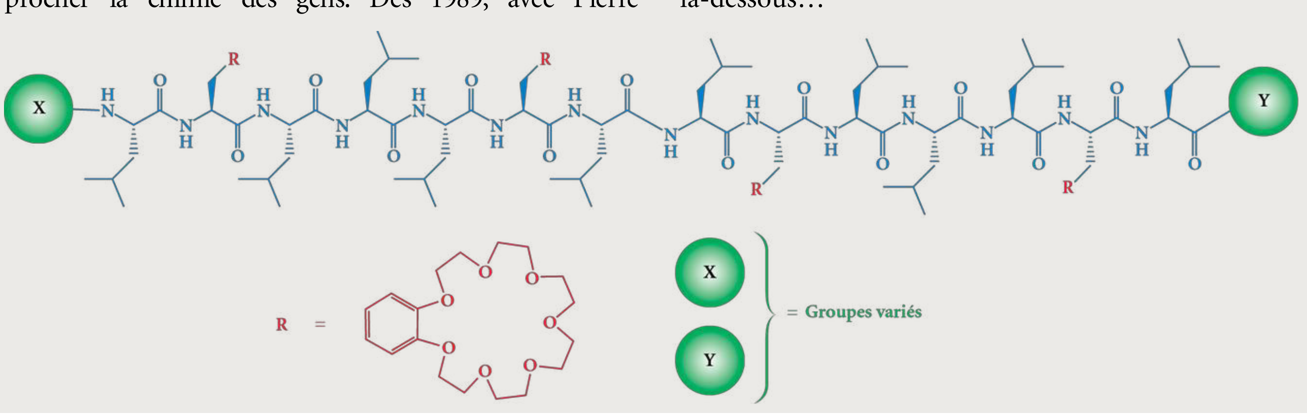
Son enthousiasme est rapidement remarqué, ainsi que ses qualités de rassembleur et sa grande volonté de rapprocher la chimie des gens. Dès 1989, avec Pierre Deslongchamps, il coorganise le premier Colloque de chimie de l'Université de Sherbrooke et remporte, en 1993, un prix d'excellence pour son enseignement. Normand Voyer s'implique également dans la mise sur pied de trois expositions itinérantes, en collaboration avec le Musée de la nature et des sciences de Sherbrooke.

En 1996, il revient à son *alma mater* comme professeur agrégé. Non seulement il y poursuit ses recherches sur les peptides et les protéines, mais il devient directeur du Centre de recherche sur la fonction, la structure et l'ingénierie de protéines. En 1999, il est nommé directeur du département de chimie de l'Université Laval et directeur scientifique de la société CO_2 Solutions en 2004. En 2005, il prend la responsabilité scientifique du consortium Nano^{4}Laval, regroupant plus de 300 chercheurs (professeurs et étudiants) de l'Université Laval travaillant dans le domaine de la nanotechnologie.

Durant toutes ces années, il a aussi trouvé le temps de publier une soixantaine d'articles scientifiques (notamment sur la synthèse de peptides attachés à des éthers couronnes; *voir la molécule ci-dessous*), de présenter plus de 70 conférences dans le monde entier, de superviser des dizaines d'étudiants de niveaux supérieurs (maîtrise et doctorat) et d'adapter un manuel américain de chimie organique de plus de 1200 pages (*Organic Chemistry* de Graham Solomons et Craig Fryhle, 3e édition) pour le marché francophone. Il a aussi reçu de nombreuses distinctions, dont le prix NanoAcademia (2009), le Prix de l'Institut de chimie du Canada pour l'enseignement de la chimie au Canada (2009) et la mention de professeur visiteur distingué de l'Université de Montpellier en France (2000).

Occupé, dites-vous? Eh bien, Normand Voyer a aussi trouvé le temps de profiter pleinement de la vie avec sa femme et ses cinq enfants!

Oui, il y a vraiment beaucoup, beaucoup de place là-dessous…



RÉSUMÉ

Les acides aminés sont les unités de base des peptides et des protéines. Les acides aminés naturels (au nombre de 22) sont classés selon la nature de leur chaîne latérale R (hydrophobe, hydrophile, acide, basique) et symbolisés par un code à une ou à trois lettres. La configuration naturelle des acides aminés est L (projection de Fischer), et le carbone asymétrique présent en position α (sauf pour la glycine) est de configuration R.

Les acides aminés sont des substances amphotères (se comportant à la fois comme un acide et une base), et différentes formes (cationique, zwitterionique, anionique) peuvent exister selon le pH. Cette propriété est mise à profit pour la séparation des acides aminés par électrophorèse.

$H_3\overset{+}{N}$–CH(R)–CO_2H ⇌ $H_3\overset{+}{N}$–CH(R)–CO_2^- ⇌ H_2N–CH(R)–CO_2^-

Forme cationique (R = H, chaîne carbonée) | Forme zwitterionique (charge nulle) | Forme anionique

pH croissant

Chaque acide aminé possède un point isoélectrique (pI) pour lequel la solubilité dans l'eau est minimale. Le pI est défini comme étant le pH pour lequel il n'existe que la forme zwitterionique.

Préparation des acides aminés (section 6.4)

Réaction de Hofmann (section 6.4.1)

X–CH(R)–COOH + 2 NH_3 ⟶ $H_3\overset{+}{N}$–CH(R)–COO^- + NH_4X

Acide carboxylique α-halogéné (X = Br, Cl) ⟶ Acide α-aminé

Synthèse de Gabriel (section 6.4.2)

Br–CH(COOEt)–COOEt —[1) phtalimidure de potassium; 2) EtONa, EtOH; 3) R—Br]⟶ Dérivé alkylé (N-phtalimido–C(R)(COOEt)–COOEt) +NaBr —[1) KOH, H_2O, Δ; 2) H_3O^+, H_2O]⟶ $H_3\overset{+}{N}$–CH(R)–COO^- + acide phtalique

Dérivé α-bromé du malonate d'éthyle | Dérivé alkylé | Acide α-aminé

Synthèse de Strecker (section 6.4.3)

O=CH–R (H) —[NH_4Cl]⟶ [HN=CH–R (H)] —[KCN]⟶ H_2N–CH(R)–CN —[H_3O^+, H_2O, Δ]⟶ $H_3\overset{+}{N}$–CH(R)–COO^-

Aldéhyde | Imine de l'aldéhyde | α-aminonitrile | Acide α-aminé

Amidation et estérification des acides aminés (sections 6.5.1 et 6.5.2)

Ester ← ROH, H^+, Δ — R_1, $H_3\overset{+}{N}$, O^- — R–CO–Cl ou anhydride, pyridine → Amide

Représentation et nomenclature des peptides (sections 6.6.2 et 6.6.3)

Acide aminé *N*-terminal vers Acide aminé C-terminal

Gly—Met—Ser (code à trois lettres)

ou

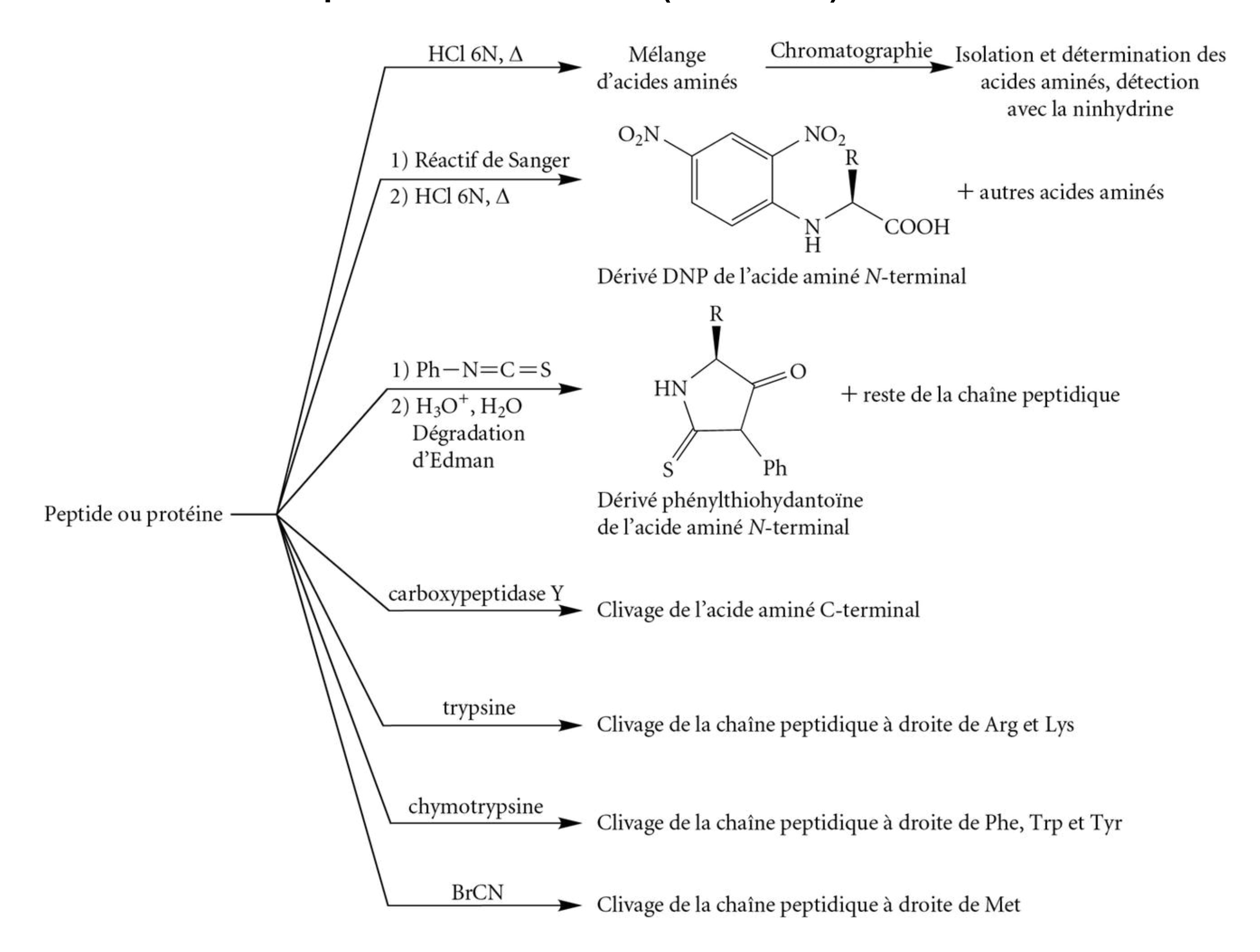
G-M-S (code à une lettre)

glycylméthionylsérine

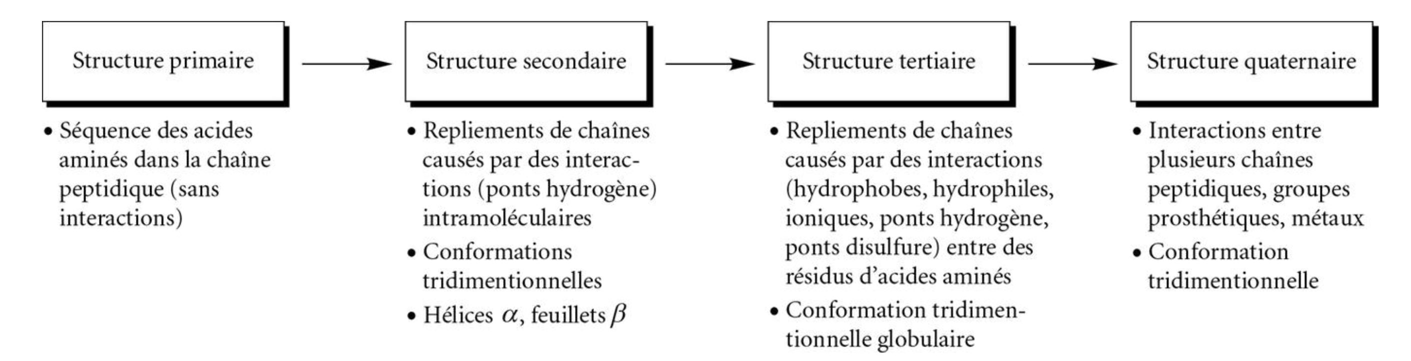
Gly Met Ser

Liens peptidiques

Détermination de la composition en acides aminés (section 6.7.2)



Niveaux de structure des peptides et des protéines (section 6.7.4)



Préparation des peptides et des protéines (section 6.8)

Synthèse classique (section 6.8.2)

1) Protection des fonctions —NH_2 et —COOH non impliquées dans la condensation

Protection du groupement amino

Protection du groupement carboxyle

2) Création de la liaison peptidique

Lien peptidique

3) Enlèvement des groupements protecteurs

Synthèse peptidique sur phase solide (SPPS) (section 6.8.3)

1 Attachement à la résine
Base

2 Déprotection
CF_3COOH / CH_2Cl_2

3 Couplage avec DIC

4 Déprotection
CF_3COOH / CH_2Cl_2

5 Libération du peptide
HBr / CF_3COOH

Dipeptide

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES



Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de définir acide aminé, acide aminé essentiel, chaîne latérale, peptide, protéine, liaison peptidique et résidu d'acide aminé ;
- de décrire le nom, la classe, la structure et le symbole (à trois lettres et à une lettre) de chaque acide aminé génétiquement codé ;
- de définir zwitterion, point isoélectrique, charge effective moyenne et électrophorèse ;
- de déterminer la forme prédominante d'un acide aminé dans une solution aqueuse de pH donné ;
- de déterminer la charge effective moyenne d'un acide aminé dans une solution aqueuse de pH donné ;
- de décrire le fonctionnement de la technique d'électrophorèse ;
- de prévoir la disposition des bandes durant une électrophorèse d'un mélange d'acides aminés définis, dans une solution aqueuse de pH donné ;
- de prévoir les produits obtenus et les conditions expérimentales nécessaires au cours des réactions suivantes permettant de préparer un acide aminé :
  - substitution nucléophile sur un acide carboxylique α-bromé (réaction de Hofmann),
  - synthèse de Gabriel sur un dérivé α-bromé d'un ester malonique,
  - addition de cyanure de potassium sur un aldéhyde, suivie d'une hydrolyse acide (synthèse de Strecker) ;
- de décrire la séparation des énantiomères d'un acide aminé par formation de sels diastéréoisomériques ;
- de prévoir les produits obtenus et les conditions expérimentales nécessaires au cours des réactions suivantes d'un acide aminé :
  - réaction avec un chlorure d'acyle ou un anhydride en présence de pyridine,
  - réaction avec un alcool en milieu acide chaud,
  - réaction avec la ninhydrine ;
- de classer les peptides et les protéines d'après la nature de leurs constituants, la nature des chaînes ou des cycles, le nombre de ces chaînes ou cycles, la forme des molécules et la fonction biologique ;
- d'illustrer la séquence des résidus d'acides aminés d'une chaîne polypeptidique sous forme développée ou sous forme simplifiée (symboles à trois lettres ou à une lettre pour les acides aminés) ;
- de définir la nature d'un pont disulfure ;
- de nommer un peptide d'après la nature et la séquence des résidus d'acides aminés ;
- de décrire les étapes de la détermination du contenu d'un peptide ou d'une protéine en acides aminés ;
- de déterminer la séquence des résidus d'acides aminés (structure primaire) d'un peptide ou d'une protéine à partir des résultats de ses réactions avec les réactifs ou les enzymes suivants :
  - 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène (réactif de Sanger),
  - isothiocyanate de phényle (réactif d'Edman),
  - carboxypeptidase Y,
  - trypsine,
  - chymotrypsine,
  - cyanure de brome ;
- de définir structure primaire, structure secondaire, hélice α, feuillet β, structure tertiaire et structure quaternaire ;
- de décrire les caractéristiques structurales de la liaison peptidique ;
- de déterminer la nature des résidus d'acides aminés favorisant ou empêchant l'occurrence de l'hélice α ou du feuillet β dans la structure secondaire des peptides et des protéines ;
- de définir les types de liaisons et d'interactions qui assurent le maintien de la structure tertiaire d'un peptide ou d'une protéine ;
- d'expliquer le phénomène de dénaturation d'une protéine ;
- de concevoir (séquence des étapes et conditions réactionnelles de chacune) la synthèse d'un peptide selon la méthode classique ainsi que par la technique en phase solide.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Nature et classification des acides aminés

6.13 Dessinez la projection de Fischer de l'acide L-glutamique. Déterminez la configuration (*R* ou *S*) du centre asymétrique.

6.14 Dessinez la formule tridimensionnelle de la D-isoleucine en conservant intacte la configuration *R* du carbone asymétrique de la chaîne latérale. Quelle est la relation d'isomérie entre ce composé et l'isoleucine naturelle ?

6.15 Parmi les acides aminés ci-dessous, lequel a une chaîne latérale :

a) hydrophile non acide ?
b) hydrophobe ?
c) acide ?
d) basique ?

Propriétés acidobasiques des acides aminés

6.16 À l'aide du tableau 6.1 (*voir p. 261*), dessinez la structure de l'espèce prédominante pour chaque acide aminé ci-dessous, au pH indiqué.

a) alanine, pH 6,00
b) thréonine, pH 5,60
c) cystéine, pH 1,50
d) acide aspartique, pH 7,59
e) lysine, pH 6,58
f) valine, pH 10,13
g) arginine, pH 10,76
h) tryptophane, pH 3,04

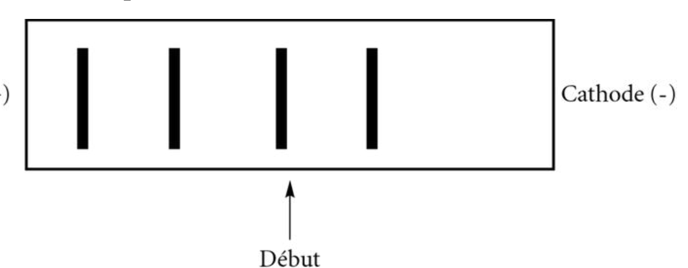
6.17 À l'aide du même tableau, indiquez la charge effective moyenne (positive, nulle ou négative) de chaque acide aminé ci-dessous, au pH indiqué.

a) acide glutamique, pH 13,00
b) isoleucine, pH 4,15
c) glycine, pH 7,78
d) méthionine, pH 4,55
e) histidine, pH 7,59
f) sérine, pH 10,45
g) leucine, pH 3,68
h) lysine, pH 9,50

6.18 L'hydrolyse d'un pentapeptide a libéré cinq acides aminés, Leu, Ala, Glu, Cys et Lys, qui seront séparés par électrophorèse. À quoi ressemblera la disposition des bandes correspondant à chaque acide aminé sur le support solide si la séparation est réalisée à :

a) pH 1,00 ?
b) pH 6,00 ?
c) pH 13,00 ?

6.19 La séparation d'un mélange de quatre acides aminés distincts (Ala, Asp, Glu et His) par électrophorèse à un pH donné a mené à la disposition des bandes ci-contre. Déterminez si cette séparation a été effectuée à pH 3,75, 4,75, 5,75, 6,75 ou 7,75. Expliquez votre réponse.



Préparation des acides aminés

6.20 Montrez, avec les réactifs et les conditions expérimentales nécessaires, trois méthodes distinctes de préparation des acides aminés suivants.

a) phénylalanine
b) sérine

Réactions des acides aminés

6.21 Dessinez les produits organiques obtenus par les réactions suivantes.

a) La glycine avec du chlorure de butanoyle, en présence de pyridine.
b) La lysine avec de l'anhydride éthanoïque, en présence de pyridine.
c) La leucine avec de l'éthanol, en présence de H_2SO_4, à chaud.
d) La méthionine avec la ninhydrine.
e) La valine avec la ninhydrine.

Représentation des peptides et des protéines

6.22 Dessinez les formules structurales des peptides suivants.

a) Asp—Phe—OCH_3 (aspartame)
b) Hyp—NH_2
c) isoleucylprolylproline (IPP)
d) prolylleucylglycinamide

6.23 Nommez les peptides suivants en utilisant les codes à trois lettres.

a)

b)

endomorphine-2

6.24 À l'aide du tableau 6.1 (*voir p. 261*), estimez le pI du dipeptide Phe—Ala.

6.25 Une solution contenant les tripeptides Gly—Cys—Trp et Cys—Ala—Ala est traitée avec du peroxyde d'hydrogène (oxydant). Déterminez le ou les produits attendus.

Problèmes à indices

Pour les problèmes suivants, découvrez la structure du composé grâce aux indices fournis ci-après. Pour chaque indice, expliquez l'information que vous en avez tirée. Écrivez toutes les étapes du raisonnement menant à votre réponse.

6.26 Un octapeptide inconnu contient les résidus d'acides aminés suivants : Cys, Glu, Lys, Met, Met, Phe, Pro, Val. La dégradation d'Edman effectuée sur cet octapeptide libère, dans un premier temps, un dérivé phénylhydantoïne ayant une chaîne latérale contenant un groupement thiol (SH), alors que le traitement à la trypsine n'a aucun effet. Cependant, le traitement à la chymotrypsine sur l'octapeptide libère un dipeptide A et un hexapeptide B, alors que le traitement au cyanure de brome crée un pentapeptide C, un acide aminé méthionine libre et un dipeptide D, qui contient de la proline et possède une charge moyenne effective négative à pH 9,00. L'action de la chymotrypsine sur le pentapeptide C crée un dipeptide E contenant un résidu de cystéine et un tripeptide F. L'action du réactif de Sanger sur le tripeptide F, suivie d'une hydrolyse acide à chaud, donne le dérivé 2,4-dinitrophényl de la valine. Quelle est la structure primaire de cet octapeptide ?

6.27 La substance P est un undécapeptide (11 acides aminés) vasodilatateur présent en grande quantité dans les centres du vomissement situés dans le tronc cérébral. Les inhibiteurs des récepteurs NK1 de la substance P, tel l'Emend, servent à contrôler les vomissements (antiémétique) quand ceux-ci deviennent trop fréquents, par exemple lors des traitements de chimiothérapie.

1) L'analyse en résidus d'acides aminés de la substance P indique la présence de 2 Gln, 2 Pro, 2 Phe, 1 Arg, 1 Gly, 1 Lys, 1 Leu et 1 Met. L'hydrolyse du peptide produit également un dégagement d'ammoniac (NH_3), indiquant que l'acide aminé C-terminal est bloqué sous forme d'amide $CONH_2$.
2) La carboxypeptidase n'agit pas sur la substance P (l'acide aminé C-terminal étant bloqué), alors que la réaction avec l'isothiocyanate de phényle permet d'obtenir, dans un premier temps, la PTH—Arg et, dans un deuxième temps, la PTH—Pro. La trypsine décompose la substance P en un dipeptide Pro—Lys, en arginine et en un octapeptide libérant la DNP—Pro lors d'une réaction avec le réactif de Sanger en milieu basique et après hydrolyse.
3) Pour sa part, la chymotrypsine décompose la substance P en Phe, en un tripeptide (dont la réaction avec le réactif d'Edman libère la PTH—Gly et un dipeptide Leu—Met—NH_2) et en un heptapeptide (dont la réaction avec le 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène suivie d'une hydrolyse acide libère le double dérivé 2,4-dinitrophényl de l'arginine).

Quelle est la structure primaire de la substance P ?

6.28 Un décapeptide produit par hydrolyse partielle d'une protéine contient les acides aminés suivants : 1 Arg, 3 Glu, 2 Gly, 2 Met et 2 Tyr.

1) L'hydrolyse partielle de ce décapeptide crée notamment les dipeptides Glu—Glu et Gly—Gly. L'action de la trypsine libère de l'arginine et un nonapeptide. La dégradation d'Edman effectuée sur le peptide original libère un premier dérivé phénylthiohydantoïne (PTH), puis un deuxième, qui contient pour sa part un groupement carboxyle dans sa chaîne latérale.
2) L'action du cyanure de brome crée un dipeptide A et un tripeptide B à partir desquels la carboxypeptidase Y libère le même acide aminé et un pentapeptide C, dont le pI est inférieur à 5,0.
3) Pour sa part, la chymotrypsine relâche un dipeptide D et un autre dipeptide E, qui contient le même résidu d'acide aminé répété, ainsi qu'un hexapeptide F, dont la réaction avec le réactif de Sanger crée un acide aminé ayant deux groupements 2,4-dinitrophényles.

Quelle est la structure primaire du décapeptide original ?

Préparation des peptides et des protéines

6.29 L'isoleucylprolylproline (ou IPP), un tripeptide présent dans les produits laitiers, est aussi un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). À l'aide de groupements protecteurs et du DCC comme agent de couplage, proposez une synthèse de l'IPP.

Ile—Pro—Pro (IPP)

6.30 Le GHK (Gly—His—Lys), un tripeptide se liant facilement au cuivre (II) (GHK-Cu), est très utilisé dans les crèmes anti-âge. Proposez une synthèse du GHK à l'aide de groupements protecteurs et du DCC comme agent de couplage.

Gly—His—Lys (GHK)

6.31 Décrivez en détail (réactifs et conditions expérimentales) chaque étape de la synthèse peptidique en phase solide du tripeptide Leu—Pro—Val. Vous disposez au départ de chaque acide aminé protégé.

Exercices d'intégration

6.32 Bien que l'acide glutamique ait été isolé en 1866 par le chimiste allemand **Karl Heinrich Leopold Ritthausen** (1826-1912) à partir du gluten de blé, ce n'est qu'en 1908 qu'un chimiste japonais, **Kikunae Ikeda** (1864-1936), découvrit que cet acide aminé était présent en grande quantité dans l'algue *kombu* qui donne un goût si particulier aux aliments. Dès 1909, Ikeda commercialisa le sel de cet acide, le glutamate de sodium (ou *monosodium glutamate* (MSG), en anglais) sous le nom *Ajinomoto*, qui signifie « à l'origine du goût » en japonais.

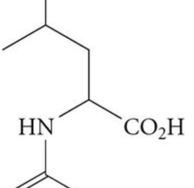
a) Quelle est la formule du glutamate de sodium ?
b) Comment est-il possible de créer de l'acide glutamique à partir du 4-oxobutanoate de méthyle par la synthèse de Strecker ?
c) Quelle est la forme structurale la plus abondante de l'acide glutamique à pH 4,0 ? À pH 7,0 ? À pH 10,0 ?
d) Quel produit organique sera obtenu en faisant réagir l'acide glutamique avec un excès de méthanol, en milieu acide chaud ?

6.33 La maladie de Crohn est une inflammation chronique des intestins ; elle provoque des diarrhées douloureuses et peut mener à long terme à un cancer colorectal. Un pentadécapeptide gastrique, le BPC 157, est actuellement soumis à des essais cliniques en vue d'assurer la protection de la paroi intestinale. Sa structure primaire est représentée ci-dessous :

Gly—Glu—Pro—Pro—Pro—Gly—Lys—Pro—Ala—Asp—Asp—Ala—Gly—Leu—Val

a) Quelle est la structure du premier dérivé phénylhydantoïne obtenu de la dégradation d'Edman de ce peptide ?
b) Quel acide aminé libre est relâché en premier par la carboxypeptidase Y ?
c) Quels fragments sont obtenus par le traitement du BPC 157 par la trypsine ? Par la chymotrypsine ?
d) Ce pentadécapeptide est-il en mesure de former une hélice α ? Pourquoi ?
e) Quelle charge moyenne effective ce peptide devrait-il avoir à pH 1,0 ?

6.34 La *N*-acétyl-DL-leucine, ou Tanganil, a été synthétisée en 1901 par le chimiste allemand **Hermann Emil Fischer** (1852-1919) en traitant la leucine avec de l'anhydride éthanoïque (acétique) dans l'acide éthanoïque à chaud. Un demi-siècle plus tard, des chercheurs de Rhône-Poulenc (une compagnie aujourd'hui absorbée par Sanofi-Aventis), en France, notent son effet antivertigineux chez les humains.



a) Quels produits crée l'hydrolyse acide du Tanganil ?
b) Quels produits crée l'hydrolyse basique du Tanganil ?
c) Le Tanganil a-t-il un pI ?
d) Proposez une méthode pour séparer les deux énantiomères du Tanganil.

6.35 **Problème à indices** Découvrez la structure du composé grâce aux indices fournis ci-dessous. Pour chaque indice, expliquez l'information que vous en avez tirée. Écrivez toutes les étapes du raisonnement menant à votre réponse.

La gastrine, un tétrapeptide sécrété par le pylore, stimule la production de HCl. Son extrémité C-terminale est sous forme d'amide primaire.

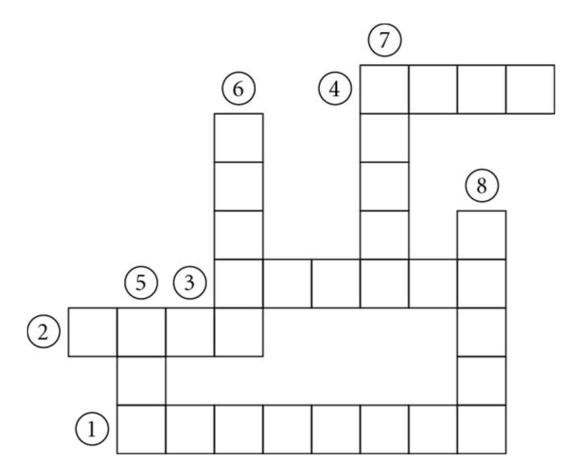
La gastrine est constituée de quatre acides aminés différents. La dégradation d'Edman libère d'abord un dérivé phénylhydantoïne dans lequel se trouve un système aromatique dans la chaîne latérale, mais sans groupement phénol. La gastrine est coupée en deux dipeptides par la réaction avec du cyanure de brome, suivie d'une hydrolyse à chaud en milieu acide. Pour la synthèse de la gastrine en phase solide, il est nécessaire d'accrocher la phénylalanine en premier à la résine. Dans la structure primaire, la phénylalanine est voisine d'un résidu d'acide aminé portant, lorsque l'acide aminé correspondant est libre, une charge négative à pH 5 et dont le code à une lettre est une consonne. Quelle est la structure développée de ce tétrapeptide ?

6.36 Le 24 mars 1989, le superpétrolier *Exxon Valdez* s'échoue sur le banc Bligh Reef au large des côtes de l'Alaska et déverse plus de 40 000 tonnes de pétrole brut dans l'eau. La marée noire pollue plus de 2000 km de côtes, avec des coûts de nettoyage estimés à quatre milliards de dollars, ce qui en fait un des désastres pétroliers les plus coûteux de l'histoire.

Un groupe de chimistes indiens de l'Institut des sciences de Bangalore a créé, en 2001, un composé capable de gélifier la couche de pétrole flottant à la surface de l'eau de façon à la retirer plus facilement. Ce composé, le N-lauroyl-l-alanine, possède une tête polaire (partie « acide aminé ») et une queue apolaire (partie « acide gras ») et agit donc à la manière d'une molécule de savon (*voir le chapitre 4*).

a) Que crée l'hydrolyse basique de ce composé ?
b) Comment pourrait-il être synthétisé à partir de l'alanine et d'une cire ?
c) Quelles seraient les conséquences sur le nettoyage de pétrole si l'alanine était remplacée par la phénylalanine ? Par la sérine ?

6.37 Pour terminer, un petit « peptide croisé » ! Chaque peptide est représenté par les codes à une lettre de ses acides aminés. Bonne chance !



(1) L'acide aminé *N*-terminal est identique au C-terminal et a le pI le plus élevé de tous les acides aminés. Le cyanure de brome libère deux tripeptides contenant chacun un résidu d'acide aminé précédemment mentionné et un dipeptide contenant un résidu de glycine. Le reste du peptide est constitué du seul résidu d'acide aminé possédant du sélénium dans la chaîne latérale.

(2) Le réactif de Sanger sur ce peptide crée un dérivé DNP—Lys—DNP et un dérivé DNP—Lys. La trypsine coupe le peptide en un acide aminé libre et en un tripeptide, alors que la chymotrypsine le coupe en deux dipeptides, dont l'un contient un résidu sérine.

(3) L'hydrolyse acide partielle de ce peptide crée les peptides suivants : Gly—Gly, Ser—Gly—Gly, Met—Ser—Gly, Gly—Ser—Met, Ser—Met.

(4) La dégradation d'Edman donne un acide aminé ne prenant pas de coloration bleu-mauve avec la ninhydrine. L'action de la carboxypeptidase libère en premier un acide aminé avec un hétérocycle monoazoté dans sa chaîne latérale. Les deux autres résidus d'acides aminés se lient par leurs chaînes latérales en présence d'un oxydant.

(5) La synthèse peptidique sur phase solide de ce tripeptide demande que l'arginine soit d'abord attachée à la résine, puis la glutamine à l'arginine et, enfin, le tryptophane à la glutamine.

(6) Le code de ce peptide commence avec le symbole de l'acide aminé isolé du jus d'asperge. Le traitement avec le cyanure de brome libère de la lysine ainsi qu'un tétrapeptide. Dans ce peptide, il y a aussi deux résidus d'acides aminés identiques qui sont les meilleures unités pour la formation de feuillets β.

(7) La carboxypeptidase libère, dans un premier temps, le seul acide aminé n'ayant pas de carbone asymétrique, alors que les trois résidus d'acides aminés du centre de ce pentapeptide ont chacun trois carbones asymétriques.

(8) L'acide aminé *N*-terminal est le plus récent acide aminé génétiquement codé à avoir été trouvé. Le traitement au cyanure de brome génère une méthionine libre, un dipeptide qui contient de la méthionine et un dipeptide dont l'acide aminé *N*-terminal porte un groupement isopropyle comme substituant sur le carbone α au groupement carboxyle.

7 Acides nucléiques

Élément de compétence

- Décrire les principales fonctions chimiques simples utiles à la biologie et à la biochimie : amines, acides carboxyliques et dérivés, lipides, acides aminés, protéines, glucides.



cheneliere.ca/chimieorganique

› Mots clés



L'acide désoxyribonucléique (ADN) contient l'information génétique transmise de génération en génération. Dans le cas de vrais jumeaux, l'ADN est le même.

Les acides nucléiques et l'information génétique qu'ils contiennent font partie de la vie quotidienne, qu'il s'agisse d'alimentation (organismes génétiquement modifiés), de santé (maladies génétiques) ou de droit (tests de paternité, empreintes génétiques).

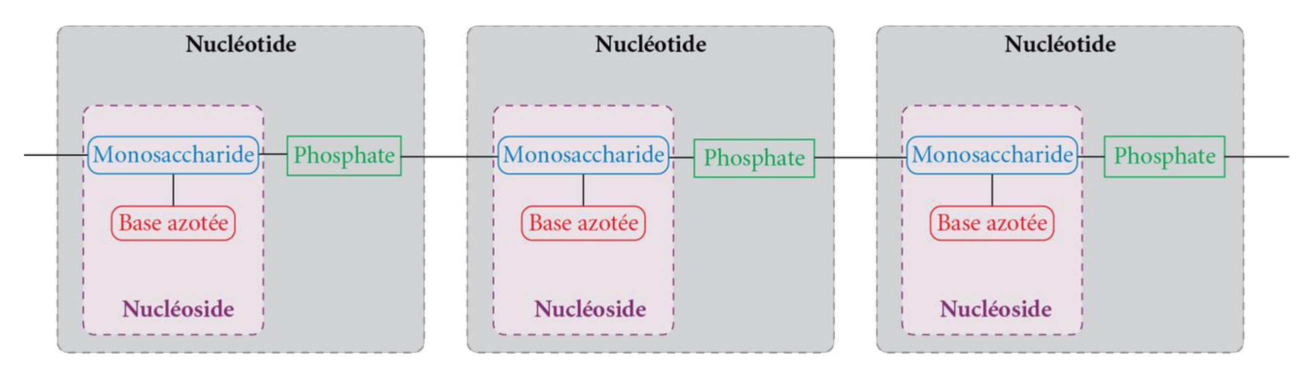
Ce chapitre s'attardera dans un premier temps à la structure et aux caractéristiques des acides nucléiques et de leurs constituants, puis il donnera un aperçu du processus de transmission de l'information génétique d'une génération à l'autre.

7.1 Constituants des acides nucléiques

Dans la seconde moitié du XIXe siècle, plusieurs médecins se sont intéressés à la composition des liquides biologiques, notamment le sang, l'urine et la lymphe. C'est ainsi qu'en 1869, le médecin et biologiste suisse **Friedrich Miescher** (1844-1895) parvint à isoler une substance qu'il nomma « nucléine » à partir des globules blancs (leucocytes) trouvés dans le pus des bandages chirurgicaux. À cause de son caractère acide, la nucléine fut ensuite rebaptisée **acide nucléique**. Au début du XXe siècle, deux sortes d'acides nucléiques avaient été identifiées: l'acide désoxyribonucléique (ADN), surtout présent dans le noyau des cellules, et l'acide ribonucléique (ARN), surtout présent dans le cytoplasme des cellules.

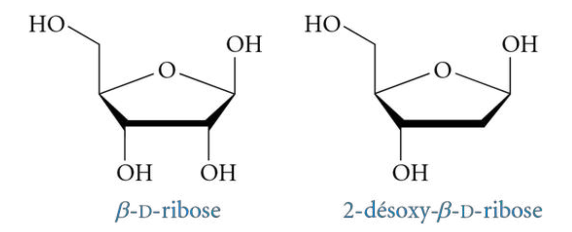
Tout comme les acides aminés constituent la structure primaire des protéines, les acides nucléiques sont aussi composés d'unités élémentaires reliées entre elles pour former une longue chaîne. Les unités de base des acides nucléiques sont appelées **nucléotides** et sont constituées d'un nucléoside relié à un groupement phosphate. Un **nucléoside** est constitué d'un hétérocycle aminé, appelé « base azotée », lié à un monosaccharide cyclique à cinq chaînons (aldopentose) (*voir la figure 7.1*).

Figure 7.1 Structure schématisée d'un acide nucléique



Les monosaccharides présents dans l'ARN et l'ADN sont respectivement le D-ribose et le 2-désoxy-D-ribose (*voir la figure 7.2*). Les acides nucléiques tirent d'ailleurs leurs noms de ces sucres : **acide ribonucléique** (**ARN**) et **acide désoxyribonucléique** (**ADN**).

Figure 7.2
Structures du D-ribose et du 2-désoxy-D-ribose





Albrecht Kossel (1853-1927), biochimiste allemand, identifia les cinq bases azotées hétérocycliques présentes dans l'ADN et l'ARN. Il reçut en 1910 le prix Nobel de physiologie ou médecine pour ses travaux remarquables sur les protéines et les acides nucléiques.

L'hydrolyse acide d'un acide nucléique libère des nucléotides, lesquels peuvent se dissocier en nucléosides (après hydrolyse basique), puis en monosaccharides et en bases azotées lorsque soumis de nouveau à une hydrolyse en milieu acide. L'hydrolyse peut aussi s'effectuer de façon enzymatique avec des enzymes appelées « nucléases ».

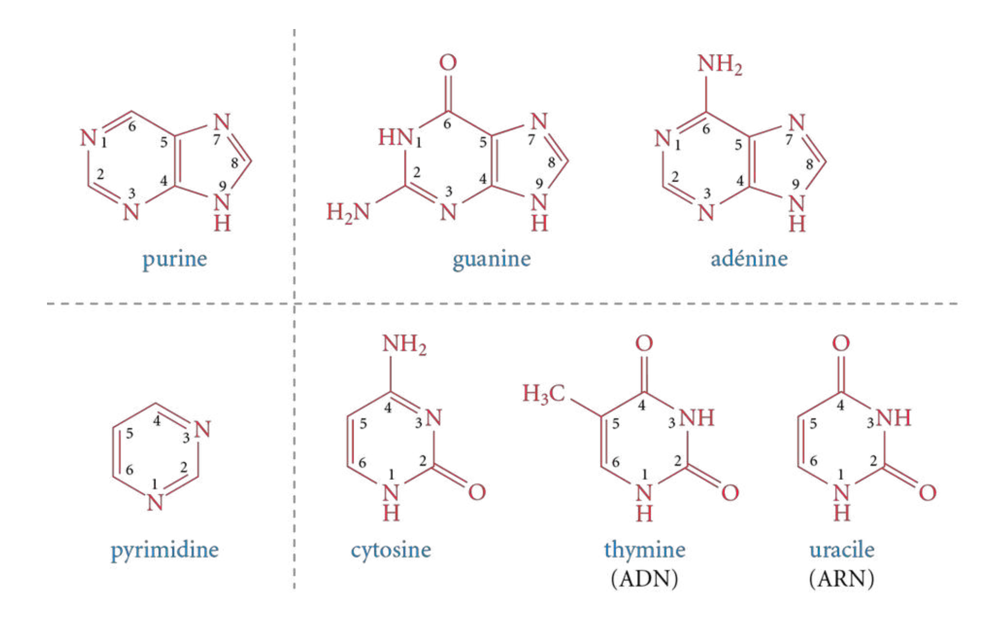
7.2 Bases azotées

7.2.1 Structure des bases azotées

Comme cela a été mentionné dans la section précédente, en plus d'un squelette sucre-phosphate, les acides nucléiques contiennent des hétérocycles appelés **bases azotées** (ou « nucléobases »). Seulement quatre bases différentes constituent l'ADN. Deux d'entre elles appartiennent à la grande famille des **purines** (adénine et guanine), alors

que les deux autres sont des **pyrimidines** (cytosine et thymine). L'**adénine**, la **guanine** et la **cytosine** sont également présentes dans l'ARN, mais la **thymine** y est remplacée par l'**uracile** (la raison de ce remplacement sera abordée dans la section 7.5.1.2, p. 324). L'uracile ne diffère de la thymine que par l'absence d'un groupement méthyle en position 5. Les bases azotées sont présentées dans la figure 7.3.

Figure 7.3 Structures des bases azotées puriques (guanine, adénine) et pyrimidiques (cytosine, thymine, uracile)







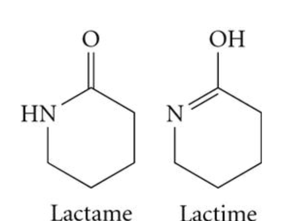
Plusieurs autres exemples de purines et de pyrimidines sont présents dans la nature (*voir la figure 7.4*). La caféine (extraite des grains de café), la théobromine (extraite des feuilles de thé et du chocolat) ainsi que l'acide urique et la xanthine (extraits des calculs biliaires et des excréments des animaux) ont été isolés par le chimiste allemand **Hermann Emil Fischer** (1852-1919) à la fin du XIXe siècle. Il remarqua que tous ces composés avaient la même structure de base (deux hétérocycles azotés), et c'est d'ailleurs lui qui proposa le terme « purine ».

De toutes ces bases azotées, l'adénine a une importance particulière, puisqu'elle se trouve également intégrée dans plusieurs structures biochimiques importantes comme l'adénosine triphosphate (ATP), la coenzyme A et le nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+). Certaines voies métaboliques impliquant l'adénine seront brièvement abordées dans la section 7.4 (*voir p. 317*).

Figure 7.4 Molécules dérivées de la purine

caféine — théobromine — acide urique — xanthine

7.2.2 Propriétés physiques des bases azotées



Les cinq bases azotées présentées dans la section précédente existent sous forme de cristaux blancs à la température ambiante. Elles ont des points de fusion supérieurs à 300 °C[1] et sont très solubles dans l'eau. La présence de liens N—H et de doublets d'électrons libres sur les atomes d'azote et d'oxygène permet la formation de ponts hydrogène, ce qui explique leurs points de fusion élevés.

Les bases azotées peuvent prendre plusieurs formes tautomères. Elles peuvent donc exister en solution sous forme d'équilibre lactame-lactime, un équilibre analogue à l'équilibre céto-énol (*voir la figure 7.5 et la section 1.7.2, p. 34*). Les formes prédominantes sont celles présentées dans la figure 7.3 (*voir page précédente*).

Forme lactame de la guanine ⇌ Forme lactime de la guanine

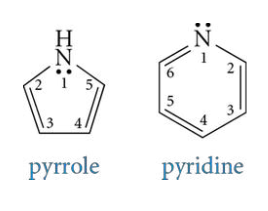
Figure 7.5
Formes tautomères de la guanine

Exercice 7.1 Dessinez les formes tautomères de la thymine.

7.2.3 Réactions des bases azotées

Étant des hétérocycles azotés, les bases contenues dans les acides nucléiques présentent une réactivité similaire à celle des amines (*voir le chapitre 5*). Elles possèdent toutes plusieurs centres nucléophiles pouvant subir différentes transformations chimiques, notamment la protonation et l'alkylation. De plus, l'adénine, la cytosine et la guanine contiennent une fonction amine (—NH_2) aromatique qui peut subir une désamination. Ces réactions sont détaillées dans les sections suivantes.

7.2.3.1 Protonation



Les sections 5.3.1.2 et 5.3.2 (*voir p. 221 et 223*) ont démontré que la basicité des hétérocycles azotés dépend du degré de participation du doublet d'électrons libre de chaque atome d'azote à l'effet mésomère. En effet, il convient de rappeler que la participation de l'atome d'azote au système de résonance diminue considérablement le caractère basique en réduisant la disponibilité du doublet électronique. Par exemple, la pyridine est beaucoup plus basique que le pyrrole : cela s'explique par le fait que le doublet d'électrons porté par l'atome d'azote ne participe pas à l'effet mésomère dans le cas de la pyridine.

La protonation de la cytosine s'effectue donc préférentiellement en *N*3. Comme pour la pyridine, cela s'explique par le fait que le doublet porté par *N*3 est le plus basique : les doublets portés par *N*1 et par l'azote du groupement amino en C4 participent à l'effet de résonance, alors que le doublet porté par *N*3 n'est pas délocalisé dans le système π du cycle. De plus, lorsque la cytosine est protonée, la charge positive portée par l'azote *N*3 est stabilisée par l'effet mésomère du groupement NH_2 (*voir la figure 7.6*). Pour leur part, la thymine et l'uracile sont des bases excessivement faibles : les deux atomes d'azote qu'elles portent (*N*1 et *N*3) ont des doublets d'électrons libres qui participent de façon importante au système π délocalisé, puisqu'ils sont situés dans des orbitales parallèles aux orbitales *p* du cycle (comme pour le pyrrole). Leur protonation est beaucoup plus difficile et nécessite l'emploi de conditions plus draconiennes.

Figure 7.6
Stabilisation de la cytosine protonée par délocalisation de la charge positive

Structures limites de résonance de la cytosine protonée

Figure 7.7
Structure de la guanine protonée

guanine protonée en *N*7

Dans le cas des bases puriques, la protonation s'effectue préférentiellement en *N*1 pour l'adénine et en *N*7 pour la guanine (*voir la figure 7.7*). Dans l'adénine, le site *N*1 est chimiquement équivalent au site *N*3 de la cytosine. En ce qui concerne la guanine, bien que les sites *N*3 et *N*7 donnent tous les deux lieu à des espèces positives stabilisées par résonance, la protonation en *N*7 est favorisée. Cela est probablement dû à des effets stabilisants de solvatation impliquant l'atome d'oxygène du groupe carbonyle en C2.

Exercice 7.2 Quelle espèce est créée par une protonation de l'adénine en *N*1 ?

7.2.3.2 Alkylation

L'alkylation des bases azotées (particulièrement la méthylation) est un domaine de recherche très répandu parce que les résidus méthylés des bases azotées ont des propriétés physiques fort différentes des résidus d'origine, surtout en ce qui concerne la formation de ponts hydrogène. Les sites préférentiels d'**alkylation** des bases azotées sont souvent similaires à leurs sites de protonation (*N*3 pour la cytosine, *N*1 pour l'adénine et *N*7 pour la guanine). Toutefois, dans certains cas, des variations dues à divers facteurs sont observées, comme la position exacte du résidu dans la structure tridimensionnelle des acides nucléiques, ses interactions avec les résidus voisins, le pH du milieu et la nature de l'agent alkylant. Ainsi, la réaction des acides nucléiques avec le sulfate de diméthyle ($(CH_3)_2SO_4$) montre que les résidus d'adénine sont méthylés en *N*3 plutôt qu'en *N*1 (*voir la figure 7.8*). De plus, les méthylations enzymatiques peuvent aussi se produire sur d'autres sites que ceux mentionnés. Par exemple, pour les êtres vivants, les résidus de cytosine sont souvent méthylés en position 5.

REMARQUE
Le sulfate de diméthyle est un produit très toxique. Il est aussi cancérigène, car il peut méthyler l'ADN.

Figure 7.8
Méthylation en *N*3 d'un résidu d'adénine d'un acide nucléique par le sulfate de diméthyle

Résidu d'adénine — sulfate de diméthyle — Résidu d'adénine méthylé en *N*3



Il est possible de détecter la présence d'un cancer à un stade peu avancé chez un patient d'après la quantité de résidus méthylés de bases azotées dans son urine.

Chez les eucaryotes (organismes dont les cellules présentent un noyau), la méthylation enzymatique peut s'emballer dans les cellules cancéreuses, si bien qu'il est possible de détecter la présence d'un cancer à un stade peu avancé chez un patient d'après la quantité de résidus méthylés (habituellement sous forme de nucléosides) dans son urine.

Bien que les méthylations causées par des agents méthylants externes soient souvent nuisibles, il existe aussi chez tous les êtres vivants un système de méthylation enzymatique qui sert à la régulation de certains gènes. Pour les bactéries, l'une des méthylations les plus fréquentes s'effectue à la position 5 du résidu de cytosine. Les bactéries méthylent ainsi leur propre matériel génétique afin que leurs enzymes (des endonucléases de restriction, appelées également « enzymes de restriction ») puissent distinguer leurs

propres résidus des résidus étrangers qu'elles sont chargées de détruire. En d'autres mots, la bactérie identifie son propre ADN en le méthylant afin d'éviter que ses enzymes ne le dégradent.

Exercice 7.3 Quelle espèce est créée par une méthylation de la guanine en *N*7 ?

7.2.3.3 Désamination

Les bases azotées comportant une fonction amine primaire de type aromatique (adénine, guanine et cytosine) se prêtent bien aux réactions de **désamination** (*voir la section 5.6, p. 234*). La réaction se réalise en laboratoire selon les conditions normales (utilisation de l'acide nitreux généré *in situ*, suivie de l'action de l'eau en milieu acide). Le sel de diazonium généré est ensuite traité avec l'acide hypophosphoreux (*voir la figure 7.9*). La réaction s'effectue aussi par voie enzymatique dans les acides nucléiques (*in vivo*).

Figure 7.9
Désamination de l'adénine en hypoxanthine

Les désaminations peuvent causer des pairages anormaux qui, s'ils ne sont pas réparés, aboutissent à l'insertion de bases erronées (*voir la section 7.5.1.2, p. 324*).

Exercice 7.4 Quelle espèce est créée par la désamination :

a) de la guanine ? b) de la cytosine ? c) de la 5-méthylcytosine ?

Nommez les espèces obtenues à l'aide des figures 7.3 et 7.4 (*voir p. 313*).

7.3 Nucléosides

Après avoir précisé la nature des bases azotées présentes dans les acides nucléiques, les chercheurs parvinrent, vers la fin du XIXe siècle, à déterminer la nature des monosaccharides impliqués. Par contre, ce n'est qu'en 1929 que le biochimiste anglais **Alexander Todd** (1907-1997)[2] parvint à élucider les types de liaisons présentes dans les acides nucléiques.

Il démontra que, dans les nucléosides, la base azotée est liée à un monosaccharide (D-ribose ou 2-désoxy-D-ribose) par un lien *N*-glycosidique dans lequel l'atome d'azote (le *N*1 des bases pyrimidiques ou le *N*9 des bases puriques) est lié au carbone anomérique (C1′) du monosaccharide. L'orientation du carbone anomérique est toujours β. La figure 7.10 présente les noms et les structures des nucléosides contenus dans les acides nucléiques.

Dans le nucléoside, le symbole prime (′) est ajouté aux chiffres désignant les atomes de carbone du monosaccharide afin de les différencier de ceux de la base azotée. Les nucléosides sont nommés en modifiant la terminaison de la base azotée. L'adénine, la guanine, la cytosine, la thymine et l'uracile deviennent respectivement l'**adénosine**, la **guanosine**, la **cytidine**, la **thymidine** et l'**uridine**.

Les nucléosides sont solubles dans l'eau et sont assez instables. Ils s'hydrolysent facilement en sucres et en bases azotées.

REMARQUE
Dans l'ADN, les bases azotées sont liées à un résidu de 2-désoxy-β-D-ribofuranose (d'où le préfixe « désoxy- » et la lettre « D » devant le symbole), alors que dans l'ARN, les bases citées sont liées à un résidu de β-D-ribofuranose. Les nucléosides sont symbolisés par la première lettre de leur nom en majuscule.

Figure 7.10 Nucléosides de l'ADN et de l'ARN

Nucléosides de l'ADN

2′-désoxyadénosine (dA)
2′-désoxyguanosine (dG)
2′-désoxycytidine (dC)
2′-désoxythymidine (dT)

Nucléosides de l'ARN

adénosine (A)
guanosine (G)
cytidine (C)
uridine (U)

Exercice 7.5 Quels seraient les produits de l'hydrolyse acide des composés suivants ?

a) 2′-désoxyadénosine b) uridine

7.4 Nucléotides

Un nucléotide est un nucléoside lié à un groupement phosphate par l'extrémité 5′. Un nucléotide peut aussi exister sous forme diphosphatée ou triphosphatée dans lesquelles deux ou trois molécules d'acide phosphorique sont attachées les unes aux autres par une ou des liaisons phosphodiester (*voir la figure 7.11*). Les nucléotides sont nommés en ajoutant le suffixe « -monophosphate » (MP), « -diphosphate » (DP) ou « -triphosphate » (TP) au nom du nucléoside. Les abréviations se réfèrent généralement aux 5′-phosphates, à moins de spécification contraire. Les nucléotides peuvent subir une hydrolyse basique ou enzymatique et libérer des nucléosides ainsi qu'un ou plusieurs groupements phosphates.

Figure 7.11 Structures de l'AMP, de l'ADP et de l'ATP[a]

adénosine 5′-monophosphate (AMP)
adénosine 5′-diphosphate (ADP)
adénosine 5′-triphosphate (ATP)

a. Les groupements phosphates existent dans les conditions physiologiques (pH 7) sous forme de polyanions.

Exemple 7.1

Dessinez la structure du nucléotide dCMP.

Solution

La désoxycytidine monophosphate est le nucléotide monophosphaté de la 2′-désoxycytidine (la lettre « d » précise que le sucre est le 2′-désoxy-D-ribose, et les lettres « MP » indiquent que le nucléoside est monophosphaté). Comme ce n'est pas spécifié, il convient de tenir pour acquis que le groupement phosphate est lié à l'extrémité 5′ du sucre.

NH_2 N O N O 5′ O P=O ^-O O^- OH

Exercice 7.6 Dessinez la structure des nucléotides suivants.

a) dTDP b) UTP c) dGMP d) cytidine 3′-monophosphate

Exemple 7.2

Proposez une séquence en deux étapes pour l'hydrolyse complète de l'UMP.

Solution

L'uridine monophosphate peut subir une hydrolyse basique pour libérer un groupement phosphate et l'uridine (un nucléoside), laquelle peut à son tour être hydrolysée (en milieu acide) pour libérer le D-ribose et l'uracile.

UMP (nucléotide) —H_2O, OH^-→ U (nucléoside) + ^-O–P(=O)(OH)–O^-

U (nucléoside) —H_2O, H^+→ sucre + uracile

Exercice 7.7 Proposez une séquence en deux étapes pour l'hydrolyse complète du dGMP.

Il a déjà été mentionné que l'adénine avait une importance particulière pour les organismes vivants. En effet, en plus de faire partie intégrante des acides nucléiques (ADN et ARN), elle participe aussi à plusieurs processus biologiques. L'adénosine triphosphate (ATP) agit comme réserve énergétique dans les cellules. Son hydrolyse en ADP, puis en AMP, libère beaucoup d'énergie qui peut ensuite être utilisée pour d'autres réactions biochimiques. L'ATP est aussi utilisée dans les cellules comme agent de **phosphorylation**, c'est-à-dire pour assurer le transfert d'un groupement phosphate de l'ATP à une molécule organique. Cette phosphorylation est assistée par une classe d'enzymes particulières, les protéines kinases, alors qu'une autre classe d'enzymes, les phosphatases, intervient dans les réactions de déphosphorylation. La phosphorylation des protéines est très souvent utilisée par les cellules pour assurer leur régulation, surtout en ce qui concerne le fonctionnement des enzymes et des récepteurs membranaires. La figure 7.12 montre les processus de phosphorylation et de déphosphorylation par le système ATP/ADP d'un résidu de sérine d'une protéine.

Figure 7.12 Phosphorylation et déphosphorylation d'un résidu de sérine d'une protéine

Protéine kinase (phosphorylation)
Phosphatase (déphosphorylation)
Résidu de sérine d'une protéine + ATP ⇌ Résidu monophosphaté de sérine d'une protéine + ADP

Sous sa forme cyclique, l'adénosine monophosphate (AMPc) est un important médiateur de l'activité hormonale qui participe à plusieurs voies métaboliques comme la glycolyse, la lipolyse, la glycogénolyse, la gluconéogenèse, etc.

Exercice 7.8 Proposez une structure pour l'AMP cyclique (sachant que la molécule comporte un cycle phosphate lié aux groupements OH des positions 3′ et 5′).

REMARQUE
Les coenzymes sont des molécules essentielles au fonctionnement des enzymes.

REMARQUE
La niacine peut toutefois être synthétisée dans le corps humain à partir du tryptophane (*voir la section 6.2.1, p. 256*) : une diète riche en tryptophane apporte ainsi une bonne partie des besoins en niacine.

Plusieurs coenzymes cruciales au bon fonctionnement des réactions d'oxydoréduction renferment des nucléotides dans leur structure. Le **nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+)** est une coenzyme qui intervient dans de nombreuses réactions biologiques d'oxydoréduction. Il contient deux résidus de nucléotides monophosphatés unis par leurs groupements phosphates (*voir la figure 7.13, page suivante*). Dans les cellules, le NAD+ oxyde les alcools en aldéhydes (ou en cétones) : il s'agit donc d'un équivalent naturel du réactif de Jones (CrO_3 / H_2SO_4 (*aq*)) (*voir la section 1.4.1, p. 9*). Le NAD+ est **réduit** en NADH, alors que l'alcool est **oxydé** en aldéhyde ou en cétone. La partie aglycone du NAD+ est un dérivé amide de l'**acide nicotinique**[3], aussi connu sous les noms **niacine** et **vitamine B$_3$**. Ne pouvant être synthétisée par le corps humain, la niacine doit provenir de l'alimentation. Une déficience en niacine entraîne la pellagre, une maladie qui provoque de douloureuses diarrhées ainsi que des plaques sur la peau (d'où le nom signifiant « peau aigre », en italien).

Figure 7.13 Transformation réversible d'un alcool en aldéhyde ou en cétone par le couple redox NAD+/NADH

Partie aglycone

nicotinamide adénine dinucléotide (NAD+) + Alcool ⇌ (Réduction / Oxydation) nicotinamide adénine dinucléotide hydrogénée (NADH) + Aldéhyde ou cétone

Résidu de structure similaire à celui de NAD+

La transformation du NAD+ en NADH intervient surtout dans les processus oxydants du **catabolisme** (dégradation des molécules complexes), par exemple dans la glycolyse et dans le cycle de Krebs. À l'inverse, les processus réducteurs se trouvent surtout dans les réactions d'**anabolisme** (synthèse des molécules complexes), comme dans la synthèse des acides gras. Ils impliquent non pas le NADH, mais bien le NADPH, une version phosphorylée du premier (*voir la figure 7.14*). Le NADPH agit donc comme un équivalent naturel du borohydrure de sodium.

Figure 7.14
Structure du NADPH

7.5 Acides nucléiques : ADN et ARN

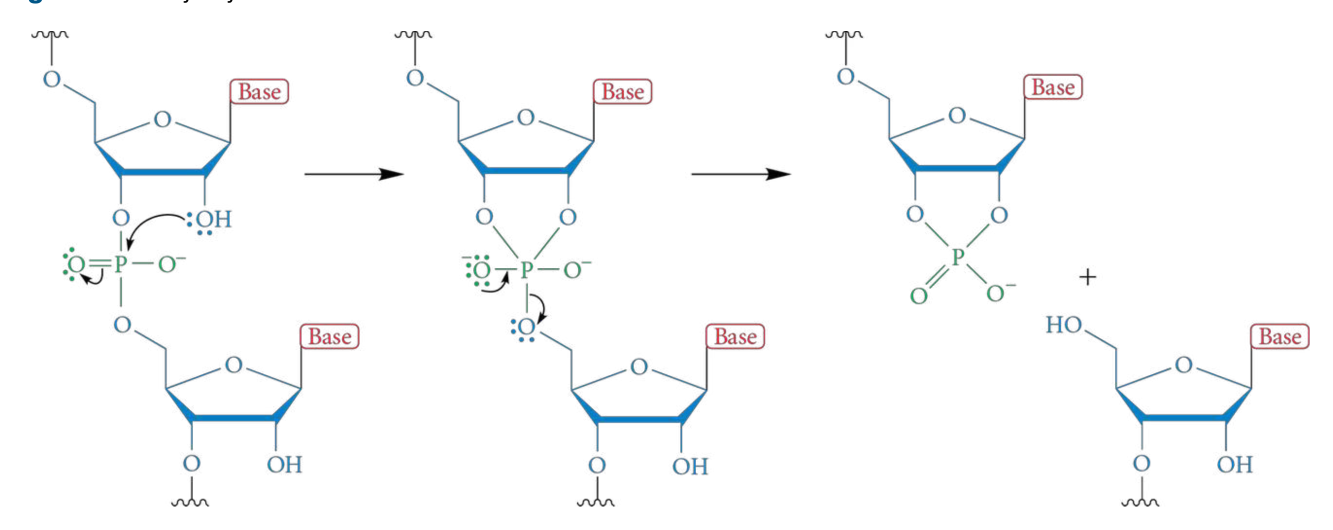
Les acides nucléiques sont constitués de nucléotides unis par des liaisons phosphodiester. Une liaison β-glycosidique unit la base azotée et le monosaccharide, (le D-ribose dans l'ARN et le 2-désoxy-D-ribose dans l'ADN) pour former un nucléoside, lequel se lie avec un groupement phosphate pour former un nucléotide.

L'utilisation du désoxyribose dans l'ADN le rend plus stable que l'ARN. L'absence de groupement OH (nucléophile) en position 2′ sur le désoxyribose prévient l'hydrolyse intramoléculaire de l'ADN. En effet, un groupement —OH en position 2′ pourrait aisément attaquer le groupement phosphate en position 3′ et cliver l'ADN (*voir la figure 7.15*).

REMARQUE

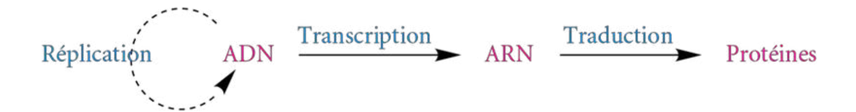
Comme dans le cas des peptides et des saccharides, il est possible de rencontrer des **dinucléotides**, des **oligonucléotides** et des **polynucléotides**. L'ADN et l'ARN sont des polynucléotides.

Figure 7.15 Hydrolyse intramoléculaire de l'ADN



L'ADN contient toute l'information héréditaire d'un être vivant ; il assure la croissance et la division cellulaires. Afin de préserver toute l'information génétique, l'ADN demeure dans le noyau et transfère l'information à l'ARN, qui la décode et assure la synthèse des protéines. Trois processus interviennent dans le transfert de l'information génétique : la réplication, la transcription et la traduction (*voir la figure 7.16*).

Figure 7.16
Synthèse des protéines à partir de l'ADN



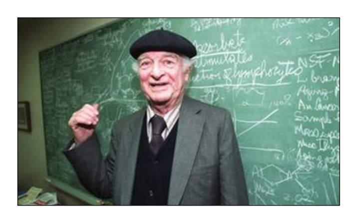
La **réplication** est le processus par lequel l'ADN est copié de façon à préserver et à transmettre l'information génétique. Ce mécanisme permet d'obtenir deux molécules d'ADN identiques à la molécule initiale. La **transcription** est le processus par lequel l'ARN est synthétisé à partir de l'ADN. La **traduction** est le processus par lequel l'ARN traduit l'information génétique en protéines.

7.5.1 Acide désoxyribonucléique (ADN)

7.5.1.1 Structures primaire et secondaire de l'ADN

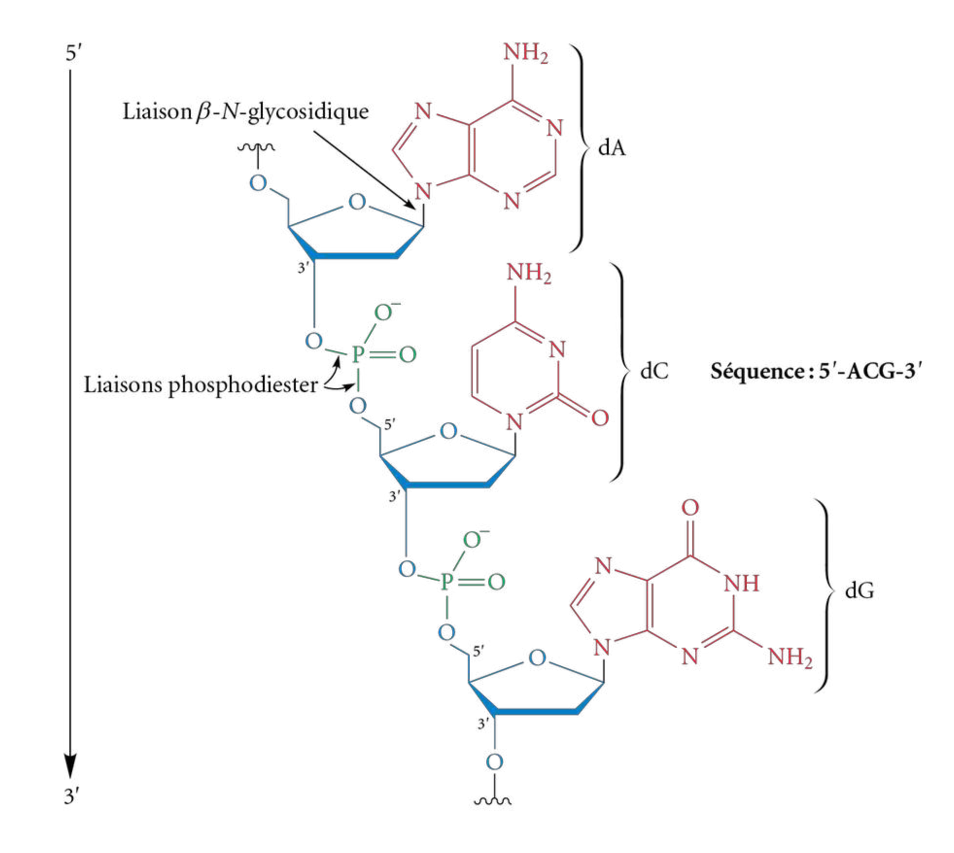
Dans les sections précédentes, la nature des acides nucléiques a été discutée sans toutefois aborder leur structure tridimensionnelle. Il est connu, depuis les années 1950, que les acides nucléiques sont constitués de résidus de nucléotides unis par des liaisons phosphodiester, les deux résidus étant accrochés l'un à l'autre par leurs carbones C3′ et C5′ (*voir la figure 7.17, page suivante*). Par convention, la séquence des bases azotées d'un polynucléotide est décrite au moyen des symboles des bases azotées en commençant par l'extrémité 5′.

Pour expliquer la structure tridimensionnelle de l'ADN, le chimiste américain **Linus Carl Pauling** (1901-1994), spécialiste de la structure en hélice α des peptides et des protéines, proposa en 1953 une structure en triple hélice qui s'avéra l'une des bourdes les plus célèbres de l'histoire des sciences[4]. La même année, **James Watson** (1928-…) et **Francis Crick** (1916-2004) proposèrent une structure en **double hélice** pour expliquer la structure tridimensionnelle de l'ADN.



Linus Pauling reçut le prix Nobel pour son travail sur les liaisons chimiques en 1954, et le prix Nobel de la paix en 1962.

Figure 7.17
Agencement des résidus de nucléotides dans les acides nucléiques

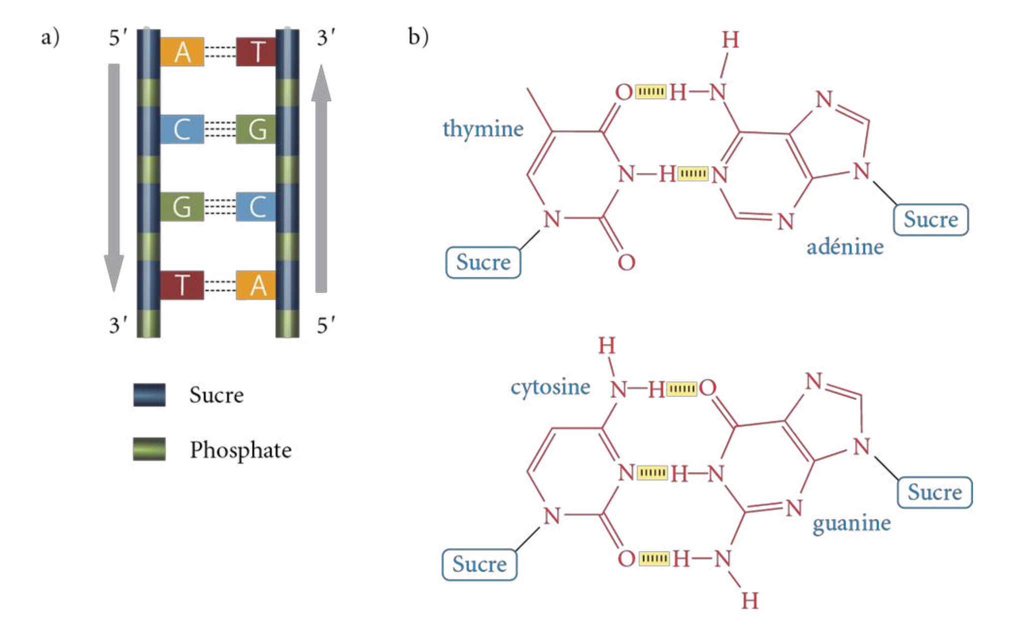




En 1953, le biologiste américain James Watson et le biologiste et physicien anglais Francis Crick découvrirent la structure en double hélice de l'ADN. Ils reçurent en 1962 le prix Nobel de physiologie ou médecine, conjointement avec Maurice Hugh Frederick Wilkins (1916-2004).

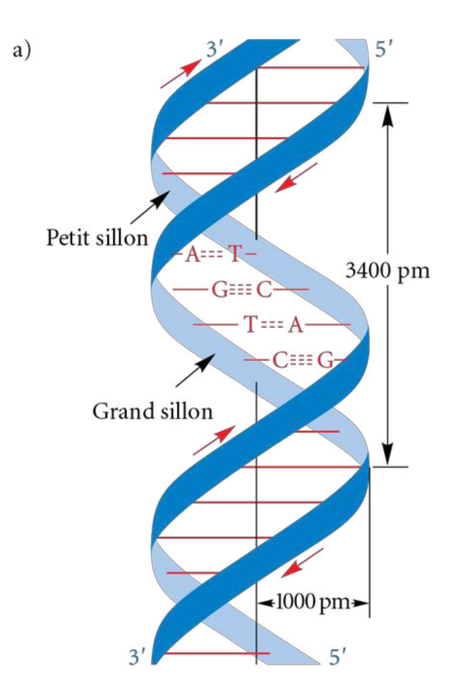
L'ADN est constitué de deux chaînes de nucléotides appelés **brins** qui s'assemblent un peu à la manière d'une échelle : un squelette sucre-phosphate à l'extérieur (côtés de l'échelle) sur lequel sont greffées des bases azotées (barreaux de l'échelle). Les brins sont **antiparallèles**, c'est-à-dire qu'ils vont dans des directions opposées (l'un en direction 5′→ 3′ et l'autre en direction 3′→ 5′), et ils sont reliés entre eux par des **ponts hydrogène** entre les différentes bases azotées présentes sur chacun des brins (*voir la figure 7.18 a*). Les purines étant de plus grosses molécules que les pyrimidines, l'une s'associera toujours avec l'autre afin que la largeur de l'échelle soit constante. L'adénine s'apparie toujours avec la thymine, et la guanine s'apparie toujours avec la cytosine. La complémentarité des bases est aussi associée à leur capacité à former des ponts hydrogène. L'adénine et la thymine peuvent former deux ponts hydrogène, alors que la guanine et la cytosine peuvent en former trois (*voir la figure 7.18 b*).

Figure 7.18
Structure primaire de l'ADN – a) Brins d'ADN **complémentaires** et **antiparallèles** ; b) Complémentarité des bases dans l'ADN : A et T forment deux ponts hydrogène, alors que C et T en forment trois



Les brins ne sont donc pas identiques, mais complémentaires. Une adénine sur un brin implique toujours une thymine sur l'autre. Cela explique pourquoi, dans n'importe quelle espèce vivante, l'adénine (A) et la thymine (T) se trouvent toujours en quantités égales, et il en va de même pour la guanine (G) et la cytosine (C)[5]. La séquence des bases azotées dans le brin d'ADN constitue sa **structure primaire.** Elle est d'une importance capitale, car elle est à l'origine des différences entre les espèces vivantes.

Les deux brins de l'ADN sont enroulés en forme d'**hélice** : c'est la **structure secondaire** de l'ADN (*voir la figure 7.19*). Le rayon de l'hélice est de 1000 pm (1 pm = 10^{-12} m), et chaque tour d'hélice comprend 10 paires de bases. De l'enroulement des deux brins résultent deux sillons (ou cavités) : un petit (600 pm) et un grand (1200 pm). L'importance de ces sillons réside dans le fait qu'ils permettent à certaines molécules de s'y intercaler, perturbant ainsi la réplication de l'ADN. Plusieurs antibiotiques et agents chimiothérapeutiques fonctionnent de cette façon. C'est le cas notamment du carboplatine et de l'adriamycine, deux agents chimiothérapeutiques qui, en s'intercalant dans l'ADN, empêchent sa réplication, ralentissant ainsi la propagation du cancer.



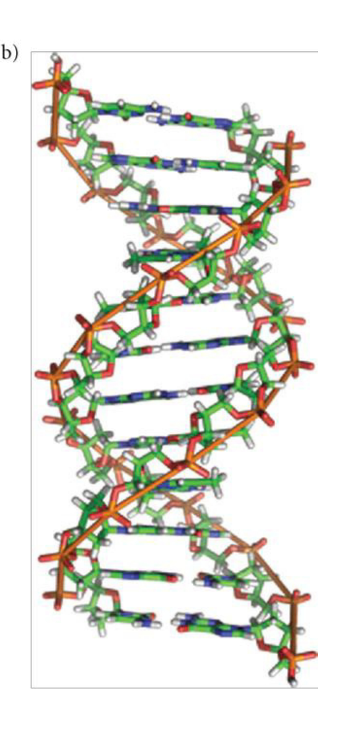


Figure 7.19
Structure secondaire de l'ADN – a) Modèle simplifié de la structure secondaire de l'ADN ; b) Structure secondaire tridimensionnelle de l'ADN

Tout comme pour les protéines, il existe aussi une structure tertiaire pour l'ADN. La double hélice peut s'enrouler autour d'elle-même pour créer des superhélices qui permettent un gain d'espace. De plus, d'autres formes d'ADN dans lesquelles certains détails structuraux (angles des bases azotées, sens de rotation des armatures principales, etc.) ne sont pas similaires au modèle classique de Watson et Crick ont été découvertes plus récemment, notamment l'ADN A et l'ADN Z. Toutefois, le modèle de la double hélice, connu sous le nom « ADN B », demeure aujourd'hui la structure de référence pour expliquer la transmission de l'information génétique.

REMARQUE

Chez les eucaryotes, les histones permettent de créer des superhélices, permettant ainsi d'obtenir un chromosome compact, indispensable au moment de la mitose.

Exercice 7.9 Proposez une structure pour les composés suivants.

a) dinucléotide GC de l'ADN (5′ → 3′)

b) trinucléotide AUC de l'ARN (5′ → 3′)

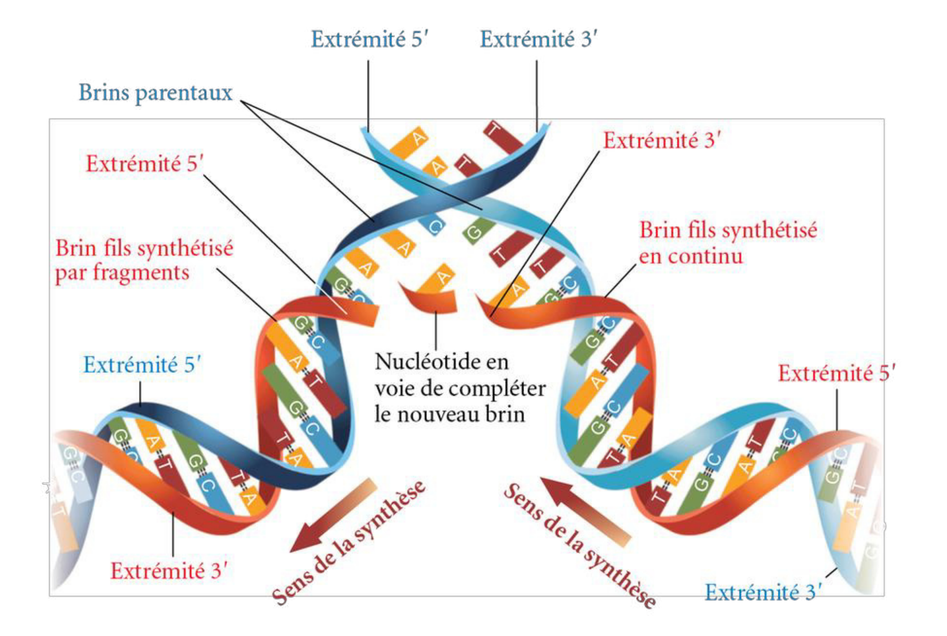
Exercice 7.10 Un brin d'ADN comporte la séquence suivante : 5′-CGCTTAATGA-3′. Quelle sera la séquence du brin complémentaire ? Précisez sa direction.

7.5.1.2 Réplication : biosynthèse de l'ADN

En raison de leur complémentarité, chacun des deux brins de la molécule d'ADN contient toute l'information génétique et sert de modèle pour la synthèse de nouveaux brins complémentaires. Chacune des deux molécules d'ADN nouvellement formées sera constituée d'un ancien brin (**brin parental**) et d'un nouveau brin (**brin fils**). Ce processus est qualifié de **semi-conservateur**.

Le processus par lequel l'ADN se copie est appelé **réplication** (*voir la figure 7.20*). Il commence par la séparation des deux brins parentaux par l'action de diverses protéines. Par la suite, une enzyme (l'ADN polymérase) catalyse la formation de deux nouveaux brins (brins fils), lesquels sont complémentaires à chacun des brins parentaux. La synthèse du brin en croissance s'effectue un nucléotide à la fois, dans le sens 5′→3′, ce qui implique qu'un brin est synthétisé en continu, alors que l'autre est synthétisé par fragments. Dans la figure 7.20, le brin de droite est synthétisé en continu, alors que le brin de gauche est synthétisé par fragments, puisqu'il doit se développer dans le sens 3′→5′, au fur et à mesure que les brins d'ADN se séparent. Ces fragments sont ensuite réunis par une enzyme appelée « ADN ligase », qui peut établir des liens entre les deux extrémités des nucléotides.

Figure 7.20
Réplication de l'ADN



La fidélité de la réplication est très grande. Chaque cellule humaine compte 23 paires de chromosomes, lesquels se composent de segments d'ADN (appelés « gènes »). L'ensemble des gènes est estimé à 3,1 milliards de paires de bases et constitue le génome. Une erreur dans la séquence des bases ne survient qu'aux 10 milliards de paires environ, mais cela peut avoir de graves conséquences sur la survie de l'organisme. Certaines erreurs peuvent toutefois être corrigées par différents processus.

Par exemple, le fait que l'ADN possède une enzyme capable de détecter la présence d'uraciles limite l'un des risques de mutation. En effet, la décomposition de cytosines en uraciles (*voir la figure 7.21*) impliquerait l'incorporation d'adénines au lieu de guanines dans le brin fils au moment de la réplication de l'ADN. Heureusement, une enzyme reconnaît la présence d'uraciles dans l'ADN comme une erreur et les remplace par des cytosines. Si l'ADN était constitué d'uraciles au lieu de thymines, il serait impossible de différencier les uraciles véritables de ceux produits par la désamination de la cytosine. L'utilisation de la thymine dans l'ADN augmente donc sa stabilité.

Figure 7.21
Désamination de la cytosine en uracile

NH_2 — Tautomérisation ⇌ — NH — Désamination → — O

cytosine — uracile

7.5.2 Acide ribonucléique (ARN)

L'ARN se distingue de l'ADN par le fait qu'il est constitué de D-ribose et que l'uracile y remplace la thymine. L'ARN existe surtout sous forme **monocaténaire** (brins simples) et il est moins stable que l'ADN, notamment en raison de la présence d'uraciles (*voir la section 7.5.1.2*) et des groupements 2′—OH pouvant agir comme nucléophiles (*voir la section 7.5, p. 320*).

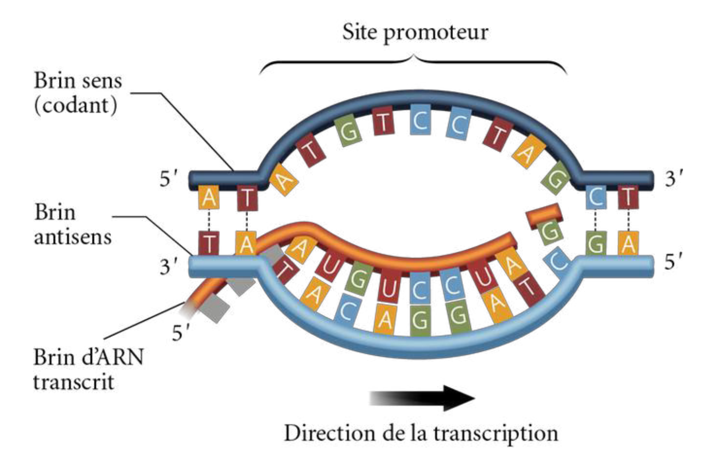
Les cellules contiennent des quantités beaucoup plus importantes d'ARN que d'ADN : les différents types d'ARN qui s'y côtoient servent à transcrire l'information codée dans la séquence primaire de l'ADN en structure primaire de peptides et de protéines. Il existe trois types d'ARN dans les cellules :

- l'**ARN messager** (ARNm), qui est synthétisé à partir de l'ADN au cours d'un processus appelé **transcription** ;
- l'**ARN de transfert** (ARNt), qui décode l'ARNm et transporte les acides aminés servant à la biosynthèse des protéines dans un processus appelé **traduction** ;
- l'**ARN ribosomique** (ARNr), qui se comporte comme une enzyme et fait partie des ribosomes sur lesquels se forment les protéines. Il permet l'association de l'ARNm avec l'ARNt, et la formation du lien peptidique.

7.5.2.1 Transcription : biosynthèse de l'ARN

L'ARN est synthétisé dans le noyau de la cellule, à partir de la molécule d'ADN, sur laquelle il existe des sites précis où les deux brins peuvent se séparer. Ces sites particuliers sont appelés **sites promoteurs**. Le brin d'ADN de gauche (direction 5′ → 3′) est appelé **brin sens** (ou **brin codant**), et le brin complémentaire est appelé **brin antisens**. Contrairement à la réplication de l'ADN (au cours de laquelle les deux brins sont transcrits), seul le brin antisens sera transcrit en ARN. Comme ce dernier se lit dans le sens 3′ → 5′, le brin d'ARN sera synthétisé par l'ARN polymérase dans le sens 5′ → 3′ en appariant les différents nucléotides complémentaires au brin d'ADN antisens. Le brin d'ARN synthétisé sera donc identique au brin sens d'ADN (brin codant) — celui qui n'a pas été copié —, à l'exception des uraciles qui remplaceront les thymines (*voir la figure 7.22*). L'ARN ainsi synthétisé porte le nom d'**ARN messager**. Il migre ensuite hors du noyau, sur le ribosome, où il pourra diriger la synthèse des protéines.

Figure 7.22
Transcription de l'ADN en ARNm



Exemple 7.3

Quelle séquence d'ARNm sera synthétisée à partir du fragment d'ADN suivant : 5′-AATCGTACCT-3′ ?

Solution

L'ARNm est synthétisé à partir du brin complémentaire d'ADN, et les T sont remplacées par des U.

Brin d'ADN original (brin sens) :	5′-A A T C G T A C C T-3′
Brin d'ADN complémentaire (brin antisens) :	3′-T T A G C A T G G A-5′
Brin d'ARNm :	5′-A A U C G U A C C U-3′

La séquence transcrite est donc exactement la même que celle du fragment d'ADN original, à l'exception des U qui remplacent les T.

Exercice 7.11 Quelle séquence d'ARNm sera synthétisée à partir du fragment d'ADN suivant : 5′-TTCGAACGT-3′ ?

Exercice 7.12 Un fragment d'ARNm comporte la séquence suivante : 5′-CUUAGUAC-3′. À partir de quelle séquence d'ADN original ce fragment a-t-il été synthétisé ?

7.5.2.2 Traduction : biosynthèse des protéines

La synthèse des protéines se déroule dans les ribosomes, là où les bases portées par l'ARN messager sont analysées dans le sens 5′ → 3′ par les ARN de transfert (ARNt). Chaque séquence de trois bases consécutives portée par l'ARNm code pour un acide aminé particulier ; cette séquence est appelée **codon**. Comme il y a quatre bases azotées différentes et que les codons sont constitués d'une séquence de trois bases, il y a $4^3 = 64$ codons différents. Chaque codon ne peut correspondre qu'à un acide aminé, mais chaque acide aminé peut correspondre à plusieurs codons. Il existe aussi des codons de départ et d'arrêt, c'est-à-dire des séquences particulières qui marquent le début et la fin de la protéine. La correspondance entre les codons portés par l'ARN messager et les acides aminés représente le **code génétique** d'un individu (*voir le tableau 7.1*).

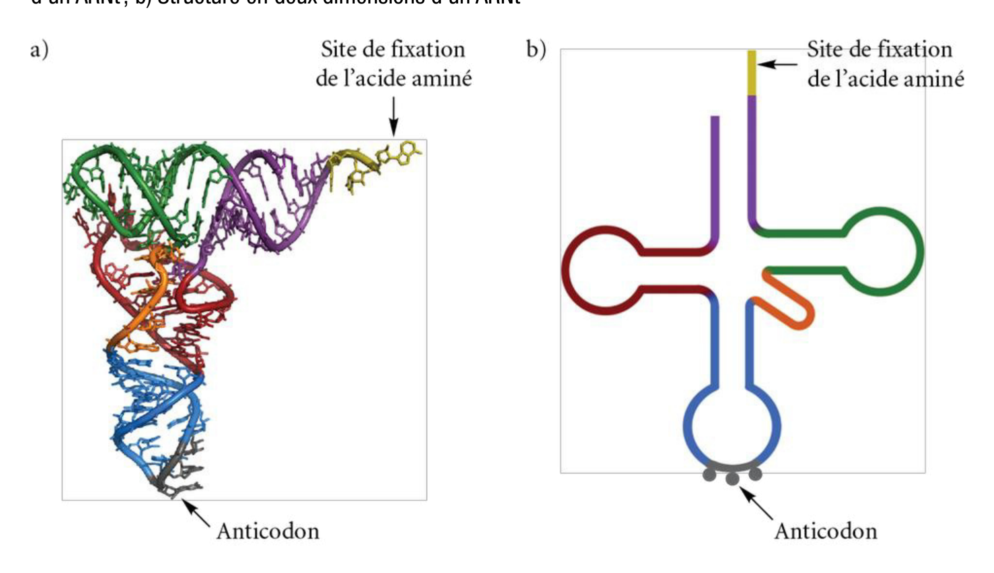
Le codon se lit dans le sens 5′ → 3′, c'est-à-dire que le nucléotide de la position 5′ s'écrit à gauche. Par exemple, le codon CUA de l'ARNm commande l'incorporation d'une leucine dans le peptide (en rouge dans le tableau 7.1).

Les molécules d'ARNt transportent les acides aminés correspondant aux codons de l'ARNm. Ces molécules sont plus petites (environ 70 à 100 nucléotides) que celles de l'ARNm et se replient pour former une structure semblable à un trèfle (*voir la figure 7.23*). Elles portent un **anticodon**, une séquence complémentaire à celle du codon de l'ARNm.

Tableau 7.1 **Code génétique – Traduction des codons de l'ARNm en acides aminés**

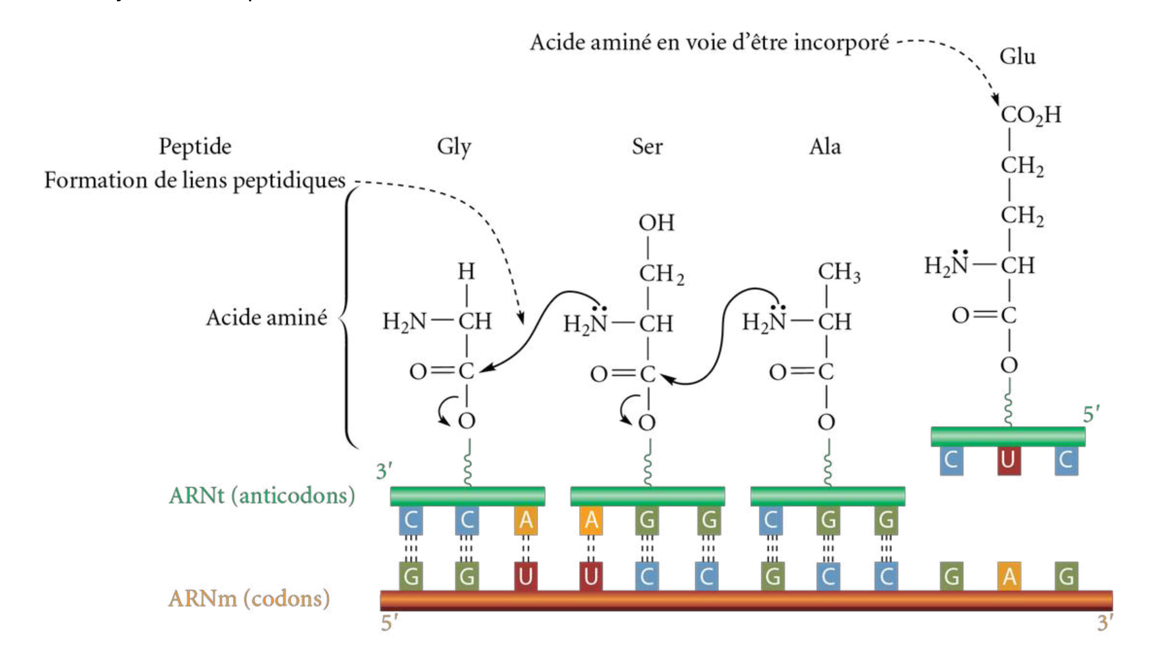
Première base (5′)	Deuxième base U		Deuxième base C		Deuxième base A		Deuxième base G		Troisième base (3′)
U	UUU	Phe	UCU	Ser	UAU	Tyr	UGU	Cys	U
	UUC		UCC		UAC		UGC		C
	UUA	Leu	UCA		UAA	Arrêt	UGA	Arrêt	A
	UUG		UCG		UAG		UGG	Trp	G
C	CUU	Leu	CCU	Pro	CAU	His	CGU	Arg	U
	CUC		CCC		CAC		CGC		C
	CUA		CCA		CAA	Gln	CGA		A
	CUG		CCG		CAG		CGG		G
A	AUU	Ile	ACU	Thr	AAU	Asn	AGU	Ser	U
	AUC		ACC		AAC		AGC		C
	AUA		ACA		AAA	Lys	AGA	Arg	A
	AUG	Met (ou départ)	ACG		AAG		AGG		G
G	GUU	Val	GCU	Ala	GAU	Asp	GGU	Gly	U
	GUC		GCC		GAC		GGC		C
	GUA		GCA		GAA	Glu	GGA		A
	GUG		GCG		GAG		GGG		G

Figure 7.23 Structure de l'ARNt – a) Structure en trois dimensions d'un ARNt ; b) Structure en deux dimensions d'un ARNt



Les ARNt complémentaires à chaque codon se positionnent un à la fois sur la matrice d'ARNm pour incorporer chaque acide aminé à partir du moment où le codon de départ est rencontré pour la première fois. Une réaction de substitution nucléophile catalysée par un ARN ribosomal forme les liens peptidiques (entre l'extrémité *N*-terminale d'un acide aminé et l'extrémité C-terminale d'un autre), et la biosynthèse de la protéine se poursuit jusqu'à ce qu'un codon d'arrêt soit rencontré. Le peptide (ou la protéine) est ensuite libéré de la matrice d'ARN (*voir la figure 7.24*). Les ARN messagers et les ARN de transfert peuvent ensuite être détruits.

Figure 7.24 Biosynthèse d'une protéine



Exemple 7.4

Quel tripeptide est obtenu à partir de la séquence d'ARNm suivante : 5′-CUGCGGGUU-3′ ?

Solution

Les codons CUG, CGG et GUU codent respectivement pour la leucine, l'arginine et la valine. La séquence code donc pour le tripeptide Leu-Arg-Val.

Exercice 7.13 Un fragment d'ARNm comporte la séquence suivante : 5′-AUACUUUGGCCCCGUUAG-3′.

a) Quel peptide est obtenu à partir de cette séquence ?

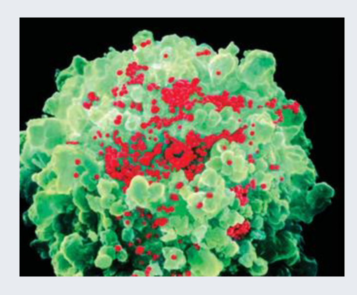
b) Quelle est la séquence de l'ARNt synthétisé à partir de cette séquence ?

c) Quelle est la séquence du brin d'ADN original à partir duquel cette séquence a été synthétisée ?

Exercice 7.14 Qu'arriverait-il à la synthèse d'un peptide si une mutation modifiait le codon UUA par le codon UAA ?

CHRONIQUES D'UNE MOLÉCULE

Tromper les virus



Pendant longtemps, les scientifiques ont cru que l'information génétique était à l'abri dans le noyau des cellules et que l'ARN ne fonctionnait que comme transmetteur de cette information. Or, certains types de virus contiennent toute leur information génétique dans leur ARN et possèdent une enzyme spéciale, capable de synthétiser de l'ADN à partir d'ARN. C'est le cas du VIH (virus de l'immunodéficience humaine). Lorsqu'il pénètre dans une cellule hôte, le VIH libère la **transcriptase inverse**, une enzyme capable de convertir l'ARN viral en une molécule d'ADN à double brin. L'ADN viral est ensuite intégré dans le génome de la cellule hôte, permettant ainsi au virus de se reproduire en même temps que la cellule. La découverte du fonctionnement de ce type de virus dans les années 1980 a ébranlé le monde scientifique, puisque, jusqu'alors, le cheminement ADN → ARN → protéine était unidirectionnel.

Plusieurs médicaments antiviraux couramment utilisés dans le traitement du VIH sont des **analogues de nucléosides**. Grâce à leur apparence semblable à celle des nucléosides de l'ADN, ils peuvent être intégrés à l'ADN viral pendant la réplication. Par contre, leurs différences avec les « vrais » nucléosides les font agir en tant qu'agents terminateurs de chaîne, empêchant ainsi la complétude de la réplication virale.

La zidovudine[6] (ou AZT) et la stavudine (D4T) sont des antirétroviraux analogues de la thimidine. La lamivudine (ou 3TC) (*voir la rubrique « Sur les traces de Bernard Belleau », p. 334*) est un analogue de la cytidine, alors que la didanosine (ou DDI) est un analogue de la guanosine. Ces quatre inhibiteurs de la transcriptase inverse interrompent l'incorporation de nouveaux nucléotides au moment de la réplication de la chaîne d'ADN viral en empêchant la formation d'une nouvelle liaison phosphodiester (ils n'ont pas de groupement OH à l'extrémité 3′).

Puisque ces médicaments n'inhibent pas totalement la reproduction du virus, ce dernier manifeste souvent une résistance après quelque temps. Cependant, la grande utilité de ces antiviraux réside dans l'action synergique qu'ils procurent lorsqu'ils sont utilisés de façon combinée, d'autant plus que leur association restaure la sensibilité du VIH, devenu résistant à l'un ou à l'autre de ces agents.

Bien que ces traitements aient considérablement réduit la mortalité liée au VIH en prolongeant la vie des personnes atteintes, il n'en demeure pas moins que ces molécules causent plusieurs effets secondaires indésirables. Puisque, à l'heure actuelle, il n'existe aucun moyen de guérir la maladie, la prévention demeure le moyen de lutte le plus efficace.

3′-azido-2′désoxythymidine (zidovudine ou AZT)

2′,3′-didéshydro-2′-3′-didésoxythymidine (stavudine ou D4T)

2′,3′-didésoxyinosine (didanosine ou DDI)

2′,3′-didésoxy-3′-thiacytidine (lamivudine ou 3TC)

7.6 Séquençage de l'ADN

Comme l'ADN contient toute l'information nécessaire au bon fonctionnement des êtres vivants, en connaître les moindres détails est d'une importance capitale tant dans les domaines de la médecine que de la biologie moléculaire. La stratégie pour parvenir à déterminer la séquence des bases de l'ADN consiste à briser les longues chaînes d'ADN en petits fragments, qui pourront par la suite être séquencés par des moyens

chimiques ou enzymatiques. Le clivage de l'ADN se fait au moyen d'enzymes appelées **endonucléases de restriction**. Ces enzymes (il en existe plus de 200 variétés) peuvent couper l'ADN au niveau de séquences de nucléotides spécifiques appelées « sites de restriction ». La plupart de ces enzymes reconnaissent des séquences de palindromes, c'est-à-dire des séquences qui se lisent de façon identique de gauche à droite et de droite à gauche (les mots « kayak » et « radar » sont des exemples de palindromes). Par exemple, l'enzyme *Hae*III clive les deux brins d'ADN chaque fois qu'elle rencontre la séquence GGCC dans le brin sens. Le tableau 7.2 présente quelques endonucléases de restriction et leur spécificité.

Tableau 7.2 Quelques endonucléases de restriction et leur séquence de reconnaissance

Enzyme	Séquence reconnue
*Hae*III	5′-GG↓CC-3′
	3′-CC↓GG-5′
*Bam*HI	5′-G↓GATCC-3′
	3′-CCTAG↓G-5′
*Eco*RI	5′-G↓AATTC-3′
	3′-CTTAA↓G-5′

Les fragments obtenus avec les enzymes de restriction peuvent ensuite être séquencés par la **méthode de Sanger**[7], aussi appelée **méthode didésoxy**, qui consiste à synthétiser une gamme de brins d'ADN complémentaires au fragment original.

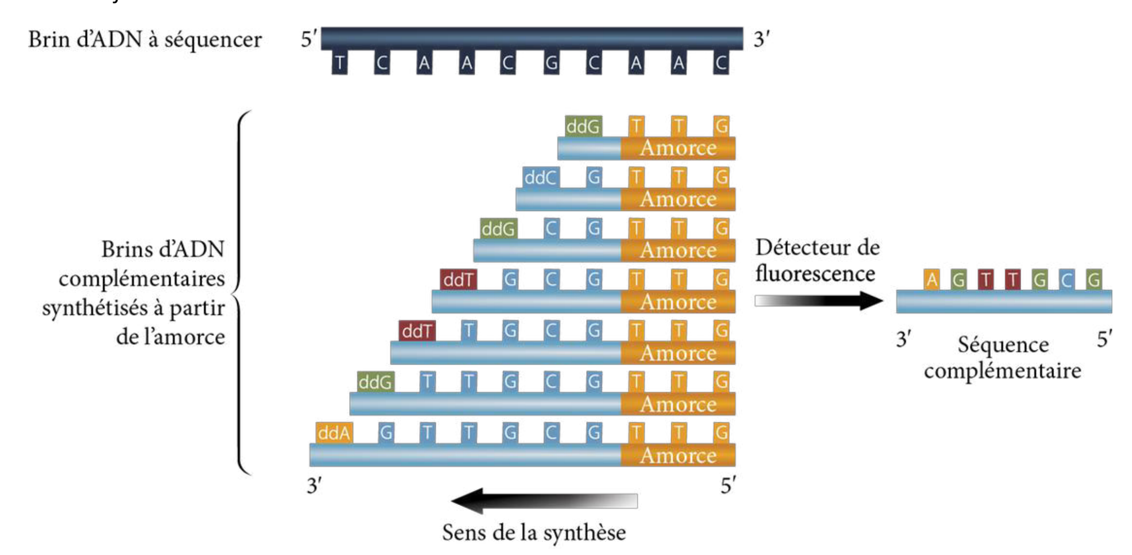
Dans la méthode de Sanger, le brin d'ADN à séquencer est mélangé avec les ingrédients nécessaires à la synthèse de l'ADN : les quatre nucléotides standard (dATP, dCTP, dGTP, dTTP), l'ADN polymérase et une **amorce d'ADN**, un petit fragment d'ADN dont la séquence est complémentaire à l'extrémité 3′ du brin d'ADN à séquencer. Une faible quantité de **2′,3′-didésoxynucléotide triphosphate (DDNTP)** (*voir la figure 7.25*) est aussi ajoutée au mélange, chacun des quatre didésoxynucléotides étant marqués par un colorant fluorescent différent.

Figure 7.25
Structure d'un didésoxynucléotide triphosphate

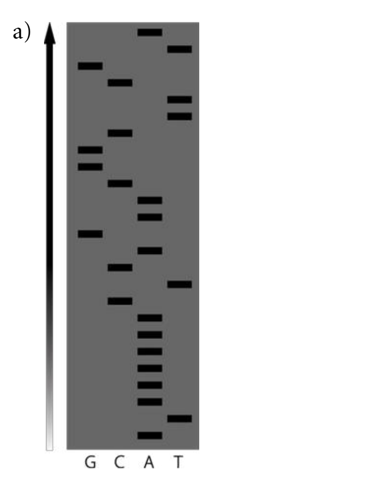
2′,3′-didésoxynucléotide triphosphate
(DDNTP)

Les brins d'ADN complémentaires au fragment à séquencer sont synthétisés à partir de l'amorce : les nucléotides sont incorporés aux fragments d'ADN en croissance, jusqu'à l'incorporation aléatoire d'un didésoxynucléotide. Ce dernier étant dépourvu d'un groupe hydroxyle en 3′, son incorporation sur une chaîne d'ADN rend l'ajout d'un autre nucléotide impossible, terminant ainsi la synthèse du fragment. Des chaînes de différentes longueurs sont alors synthétisées, chacune d'elles se terminant par l'un des quatre didésoxynucléotides colorés (*voir la figure 7.26*). Les chaînes sont ensuite soumises à une électrophorèse qui permet une séparation des fragments en fonction de leur taille et de leur charge (nombre de groupes phosphates à charge négative qu'ils contiennent) (*voir la section 6.3.3, p. 263*), puis à un détecteur de fluorescence afin de distinguer les didésoxynucléotides utilisés (*voir la figure 7.27*), ce qui permet d'obtenir la séquence du brin complémentaire au brin d'origine.

Figure 7.26 Séquençage de l'ADN : synthèse de brins complémentaires par la méthode didésoxy



Les DDNTP peuvent aussi être marqués par radioactivité (^{32}P). Le résultat obtenu est une autoradiographie. Cette méthode est de moins en moins utilisée, car elle ne permet que l'incorporation d'un seul DDNTP à la fois. Il faut donc répéter le processus pour chacun des quatre DDNTP.



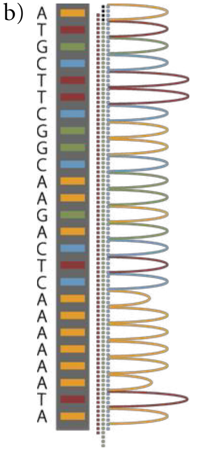


Figure 7.27
a) Autoradiographie obtenue avec le ^{32}P ; b) Résultat obtenu avec des colorants fluorescents

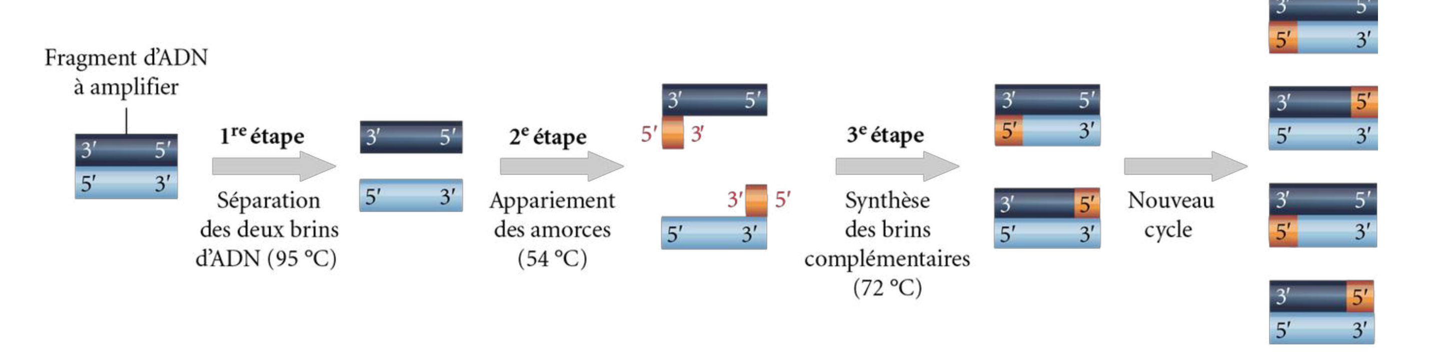
7.7 PCR : amplification en chaîne par polymérase

La **méthode d'amplification en chaîne par polymérase** (**PCR** pour *polymerase chain reaction*) est une méthode d'amplification de séquences d'ADN mise au point en 1983 par le biochimiste américain **Kary B. Mullis** (1944-…). Elle permet de copier une séquence d'ADN (ou d'ARN) à partir d'une infime quantité d'acide nucléique. Cette invention a révolutionné le monde judiciaire, puisqu'il est maintenant possible, en un temps assez court, de générer assez d'ADN pour une analyse. De plus, cette technique permet aussi de diagnostiquer certaines maladies et de vérifier la présence d'infections.

> **REMARQUE**
> La clé de la méthode PCR est l'enzyme ADN polymérase thermostable pouvant supporter des températures assez élevées. La plupart des autres enzymes sont dégradées lorsque la température s'éloigne de 37 °C.

En mélangeant l'échantillon d'ADN à amplifier avec les nucléotides appropriés, des amorces (fractions d'ADN) et une **polymérase stable à la chaleur**, il est possible de copier la séquence originale. Dans un premier temps, les deux brins d'ADN se séparent sous l'effet de la chaleur, puis, en diminuant la température, les amorces s'apparient avec l'échantillon d'ADN. Dans un processus similaire à celui de la réplication, la polymérase catalyse l'addition des nucléotides aux amorces, générant ainsi deux copies de l'ADN original. Ces étapes sont répétées plusieurs fois, conduisant à une amplification exponentielle de l'ADN. Avec l'automatisation, quelques heures permettent de générer plus d'un milliard de copies de l'ADN original (*voir la figure 7.28*).

Figure 7.28 Schéma de l'amplification en chaîne par polymérase



7.8 Synthèse d'acides nucléiques

Il est possible de synthétiser des séquences plus ou moins longues d'acides nucléiques de façon automatisée en laboratoire. La méthode repose sur un principe similaire à celui de la synthèse de Merrifield utilisée pour les peptides (*voir la section 6.8.3, p. 297*).

La fonction amine présente sur l'adénine, la guanine et la cytosine doit être préalablement protégée, en général sous forme d'amide (*voir la figure 7.29*). Ne comportant pas de fonction amine libre, la thymine ne nécessite pas de protection.

Figure 7.29 Adénine, guanine et cytosine protégées

adénine   guanine   cytosine



The Gene Machine : premier appareil permettant la synthèse automatisée d'acides nucléiques mis au point par le chimiste (maintenant sénateur) Kelvin Ogilvie à l'Université McGill en 1981. L'appareil est maintenant exposé dans une vitrine à l'Université McGill.

Tout comme dans le cas de la synthèse de peptides, la première étape consiste à lier le premier nucléotide au support solide par son extrémité 3′ (la synthèse s'effectue donc dans le sens 3′ → 5′). Sans entrer dans les détails, le support solide est généralement constitué de silice (SiO_2) sur laquelle se présente un groupement fonctionnel capable de se lier au nucléotide en position 3′. En plus de la fonction amine (s'il y a lieu), il faudra aussi protéger l'extrémité 5′—OH du nucléotide.

Après une déprotection préalable de l'extrémité 5′ du premier nucléotide (*voir la figure 7.30, étape 2*), il sera possible d'y coupler le deuxième nucléotide (étape 3). Afin que le groupement 5′—OH du premier nucléotide (base 1) puisse se lier avec le phosphore du deuxième nucléotide, le phosphore doit être lié à un groupe partant, d'où la présence d'un groupe activant. Les étapes 2 et 3 peuvent être répétées plusieurs fois, jusqu'à la complétude de la chaîne. Une étape d'hydrolyse permettra de libérer l'oligonucléotide sous sa forme déprotégée.

Figure 7.30 Schéma de la synthèse d'un dinucléotide

Ⓟ—O · Base protégée 1 · O · Support solide—O

Déprotection ② →

HO · 5′ · Base protégée 1 · O · Support solide—O

Couplage ③

Ⓟ—O · Base protégée 2 · O · O · P—R · Ⓐ

Ⓟ—O · Base protégée 2 · O · O · O=P—R · O · Base protégée 1 · O · Support solide—O

← Hydrolyse du groupement protecteur et clivage du support solide

HO · Base 2 · O · O · O=P—OH · O · Base 1 · O · OH

Ⓐ = Groupe activant
Ⓟ = Groupe partant
R = Groupe alkyle

Exercice 7.15 Déterminez le nucléotide qui sera obtenu si, en suivant toutes les étapes de couplage/protection/déprotection, les bases protégées suivantes sont additionnées dans l'ordre : P-A, P-C, P-G.

SUR LES TRACES DE BERNARD BELLEAU

La passion de guérir

Dans la période faste qui suit la fin de la Seconde Guerre mondiale, des centaines de nouveaux médicaments inondent le marché nord-américain, fruits du travail de nombreux groupes de recherche en chimie médicinale du monde entier… sauf du Canada et, à plus forte raison, du Québec.

Cela agace singulièrement Bernard Belleau, un jeune biochimiste québécois. Né en 1925 à Montréal, il passe sa jeunesse à écouter son père, un comptable, jouer des airs joyeux sur le piano familial. Très tôt cependant, le désir de soulager les problèmes de santé de ses contemporains le conduit à terminer son baccalauréat en chimie à l'Université de Montréal, puis sa maîtrise en biochimie à cette même institution en 1948. Bravant l'immobilisme de l'élite scientifique canadienne-française de l'époque, il termine ses études universitaires en soutenant une thèse de doctorat en biochimie à l'Université McGill, en 1950.

Décidé à faire avancer la chimie médicinale au Québec, Bernard Belleau demeure cinq ans aux États-Unis, d'abord à l'Institut Sloan-Kettering à New York, puis à l'Institut de technologie Case, à Cleveland, pour parfaire sa formation.

Bardé de diplômes, il revient au Québec et accepte le poste de professeur adjoint à l'Université Laval, puis celui de professeur titulaire à l'Université d'Ottawa, en 1961. Consultant pour les laboratoires Bristol-Myers, il convainc cette compagnie de créer un centre de recherche à Candiac, au Québec. Bernard Belleau et une équipe de chercheurs y mettent au point le butorphanol (vendu aux États-Unis sous le nom de Stadol), un analgésique opiacé 5 à 10 fois plus efficace que la morphine, mais sans effets secondaires comme l'accoutumance. Ayant été utilisé au départ pour apaiser les douleurs des patients cancéreux, ce produit est aujourd'hui utilisé pour traiter les migraines.

butorphanol
(Stadol)

Revenu à l'Université McGill en 1971, Belleau y poursuit son œuvre exceptionnelle: pas une année ne passe sans que ses laboratoires produisent un nouvel antibiotique, un tranquillisant prometteur ou un antidépresseur inusité. Les prix et les distinctions s'accumulent (prix Léo-Pariseau en 1970, prix Marie-Victorin en 1978, officier de l'Ordre du Canada en 1981, pour n'en nommer que quelques-uns), mais Bernard Belleau est en mission: il veut participer à la création d'une compagnie pharmaceutique québécoise. Son souhait se réalise en 1986. Avec Francesco Bellini et Gervais Dionne, il crée la compagnie IAF-Biochem (devenue par la suite BioChem Pharma[a]) qui se spécialise dans la conception de substances pour les maladies du système immunitaire.

En 1987, il accepte une chaire de recherche à l'Institut Armand-Frappier, à Laval, et commence à 62 ans un ambitieux programme de recherche sur des analogues de nucléosides visant à enrayer la reproduction du VIH. La 2′,3′-didésoxy-3′-thiacytidine, mieux connue sous le nom de lamivudine ou 3TC[b], s'avère un produit exceptionnel et constitue encore à ce jour le médicament le plus vendu pour retarder l'apparition du SIDA chez les patients atteints du VIH.

2′,3′-didésoxy-3′-thiacytidine
(lamivudine ou 3TC)

Malheureusement, monsieur Belleau n'a pas pu apprécier la carrière internationale de ce joyau moléculaire, puisqu'il est décédé à la suite d'un malaise cardiaque en 1989. Toutefois, son héritage demeure intact, et des millions de patients lui doivent chaque jour quelques heures supplémentaires de bonheur…

a. La compagnie BioChem Pharma a été rachetée en 2001 par la multinationale anglaise Shire Pharmaceuticals.
b. La lamivudine (3TC) a été mise en marché par la compagnie Burroughs Wellcome (aujourd'hui GlaxoSmithKline).

RÉSUMÉ

- Les acides nucléiques (ADN et ARN) sont des molécules constituées de nucléotides liés les uns aux autres par des liaisons phosphodiester. Un nucléotide est constitué d'une base azotée et d'un groupement phosphate liés respectivement aux extrémités 1′ et 5′ d'un monosaccharide (le D-ribose dans le cas de l'ARN et le 2′-désoxy-D-ribose dans le cas de l'ADN). (section 7.1)
- Les quatre bases azotées qui constituent l'ADN sont l'adénine, la guanine, la cytosine et la thymine, laquelle est remplacée par l'uracile dans l'ARN. Les bases peuvent subir différentes transformations chimiques comme l'alkylation, la protonation et la désamination. (section 7.2)
- L'ADN a une structure en double hélice (bicaténaire) et il est composé de deux brins antiparallèles dont la complémentarité est assurée par des ponts hydrogène entre les différentes bases azotées (A-T et G-C). (section 7.5.1)
- L'ADN a comme rôle principal de stocker et de transmettre l'information génétique. Il se copie selon un processus semi-conservateur appelé « réplication ». Afin d'assurer la biosynthèse des protéines, l'ADN est d'abord transcrit en ARN messager, lequel est responsable du transport de l'information génétique et de sa conversion en protéine. Les différentes séquences des bases de l'ARN messager (codons) sont ensuite traduites par les molécules d'ARN de transfert qui transportent les acides aminés correspondants, permettant ainsi la synthèse d'un peptide. La correspondance entre les codons de l'ARNm et les acides aminés à incorporer constitue le code génétique. (sections 7.5.1 et 7.5.2)
- Il est possible de déterminer la séquence des bases d'un fragment d'ADN grâce à la méthode didésoxy de Sanger. (section 7.6)
- La méthode PCR permet d'amplifier (ou de copier) un fragment d'acide nucléique. (section 7.7)
- La synthèse d'acides nucléiques peut se faire de façon automatisée en laboratoire. Elle est analogue à la synthèse de peptides. (section 7.8)

VÉRIFICATION DES CONNAISSANCES



Après l'étude de ce chapitre, je devrais être en mesure :

- de définir les expressions suivantes : base azotée, purine, pyrimidine, nucléoside, nucléotide, ADN et ARN ;
- de nommer et de dessiner les bases azotées standard et d'y repérer les positions les plus basiques ;
- de dessiner les formes lactame et lactime des bases standard ;
- de prévoir les produits obtenus au cours des réactions suivantes avec une base azotée :
  - protonation,
  - alkylation,
  - désamination ;
- de nommer les nucléosides standard et d'en dessiner leur structure ;
- de décrire la structure primaire générale des acides nucléiques, leur composition chimique ainsi que les lois d'appariement des bases de l'ADN et de l'ARN ;
- de décrire la structure secondaire de l'ADN ;
- d'expliquer le processus de réplication de l'ADN ;
- d'expliquer le processus de synthèse des protéines (transcription et traduction) ;
- de décrire sommairement la méthode de séquençage de l'ADN, d'amplification génique et de synthèse automatisée de nucléotides.

EXERCICES SUPPLÉMENTAIRES

Bases azotées, nucléosides et nucléotides

7.16 Associez les termes suivants à chacune des structures ci-dessous : purine, pyrimidine, nucléoside, nucléotide.

a) b) c)

7.17 Nommez les composés de l'exercice précédent.

7.18 À l'aide de ponts hydrogène, montrez pourquoi, de toutes les associations purine-pyrimidine, A s'associe avec T (ou U) et G s'associe avec C.

7.19 Proposez une structure pour les nucléotides suivants.
a) UMP b) dGDP

7.20 Dessinez une forme tautomère pour :
a) l'uracile ; b) l'adénine ; c) la cytosine.

7.21 Dessinez la structure du produit obtenu par la méthylation par voie chimique des bases azotées suivantes.
a) adénine b) cytosine c) guanine

7.22 Quels sont les produits obtenus après l'hydrolyse complète du nucléotide dTDP ?

Acides nucléiques

7.23 Dessinez la structure des dinucléotides suivants.
a) C-A de l'ADN b) G-U de l'ARN

7.24 Déterminez la séquence du brin d'ADN complémentaire à celui qui porte la séquence suivante et précisez quelle base se trouve à l'extrémité 5′.
5′-TCGAATAC-3′

7.25 Soit le fragment d'ARNm suivant : 5′-GGCCCCAUGGUUAAAGGAGUC-3′.
a) Déterminez le peptide qui code pour ce fragment d'ARNm.
b) Déterminez la séquence du brin d'ADN à partir duquel ce fragment a été synthétisé (brin antisens).
c) Déterminez la séquence du brin d'ADN original (brin sens ou codant).
d) Que se passerait-il si la première base du dernier codon était accidentellement remplacée par l'uracile ?

7.26 La structure suivante est celle d'une enképhaline, un pentapeptide faisant partie de la classe des endorphines. Ces substances sont libérées par le corps pour inhiber la douleur : elles sont, en quelque sorte, des opiacés naturels.

Tyr—Gly—Gly—Phe—Met

a) Proposez une séquence d'ARNm qui code pour la synthèse de ce peptide.
b) Quelle est la séquence du brin d'ADN (antisens) qui permet la synthèse de ce peptide ?
c) Quelle est la séquence du brin d'ADN codant pour la synthèse de ce peptide ?

7.27 Le codon CUG code pour l'acide aminé leucine. Comment ce codon apparaît-il dans les deux brins (brins sens et antisens) correspondants de l'ADN ?

7.28 Soit la séquence d'ARNm suivante.
5′-AAGGCAUAUUGCUCAUUAAGC-3′
a) Déterminez le peptide codant pour ce fragment d'ARN messager.
b) Quelle mutation devrait se produire afin qu'un résidu tryptophane soit incorporé dans le peptide ?

7.29 Comment procéderiez-vous à la synthèse sur support solide du dinucléotide de l'ADN T-G ?

Exercices d'intégration

7.30 La zalcitabine (2′,3′-didésoxycytidine, DDC) est un analogue de nucléoside utilisé dans le traitement du VIH.
a) Quelle est la structure de ce composé ?
b) Quel produit est créé par la désamination du DDC ?
c) La synthèse du DDC peut s'effectuer à partir du crotonaldéhyde, un aldéhyde α,β-insaturé, selon une séquence d'étapes semblable à celle-ci. Donnez les conditions ou les structures manquantes.

7.31 La goutte, également appelée « maladie des rois », était autrefois le lot des gens aisés qui avaient une diète riche en protéines et qui buvaient beaucoup d'alcool. Elle est caractérisée par un excès d'acide urique dans le sang qui s'accumule dans les tissus et les articulations et qui crée des symptômes similaires à ceux de l'arthrite. À cause de sa faible solubilité dans l'eau, l'acide urique s'élimine difficilement dans l'urine. L'excès d'acide urique provient d'une trop grande activité de l'enzyme xanthine oxydase, qui dégrade les bases azotées en acide urique. Un des inhibiteurs de la xanthine oxydase, l'**allopurinol**, parvient à atténuer les douleurs.

acide urique

allopurinol

a) Dessinez la forme lactame de l'allopurinol.
b) L'allopurinol est-il aromatique ? Pourquoi ?

7.32 Quel sera le principal nucléotide obtenu au cours de l'hydrolyse basique de l'AMP cyclique ?

7.33 L'aciclovir (ACV) est un agent antiviral largement utilisé pour le traitement de certains virus, notamment l'herpès, la varicelle et le virus d'Epstein-Barr (causant la mononucléose). En vous basant sur la rubrique « Chroniques d'une molécule – Tromper les virus » (*voir p. 329*), expliquez brièvement le fonctionnement de l'aciclovir.

9-((2-hydroxyéthoxy)méthyl)guanine
(aciclovir (ACV))

Notes et références

Chapitre 1

1. L'hydroxyde d'argent est insoluble dans l'eau, de sorte que l'ion argent doit former un complexe avec l'ammoniac afin de rester en solution en milieu basique.

Chapitre 2

1. Une molécule possédant un plan de symétrie est optiquement inactive, puisque son image miroir lui est superposable.
2. Le préfixe « *méso-* » est utilisé pour désigner un composé comportant au moins deux carbones asymétriques mais optiquement inactif (achiral) à cause de la présence d'un plan de symétrie.
3. Les acides aminés, les peptides et les protéines feront l'objet du chapitre 6 de ce volume.
4. Raymond Lemieux (1920-2000), né en Alberta, acheva son doctorat à l'Université McGill en 1946 et fut ensuite professeur de chimie aux universités de Saskatchewan, d'Ottawa et d'Alberta. Étant le premier à synthétiser le saccharose en 1953, il mit ensuite au point plusieurs réactions permettant de synthétiser des oligosaccharides.

Chapitre 3

1. CultureSciencesChimie. (2005). *La chimie verte*, <http://culturesciences.chimie.ens.fr/node/1055> (page consultée le 15 mars 2012).
2. Centre en chimie verte et catalyse (CCVC). (2012). <www.ccvc.umontreal.ca> (page consultée le 15 mars 2012).
3. C'est en fait le chimiste français Charles Frédéric Gerhardt (1816-1856) qui fut le premier à le synthétiser en 1853, mais en utilisant le chlorure d'éthanoyle : ce procédé n'était pas très pratique. Hoffmann remplaça le chlorure d'éthanoyle par l'anhydride éthanoïque. Cette voie de synthèse est encore préconisée aujourd'hui.

Chapitre 5

1. Bergeron, L. et S. Lambert-Milo. (2011). « Du bon jambon ? », *Protégez-Vous*, septembre 2011, p. 9-10.

Chapitre 6

1. La technique a été utilisée pour la première fois en 1954 dans le domaine des sciences judiciaires par Svante Oden (1924-1986) et Bengt von Hofsten, deux chimistes suédois.
2. Ce nombre varie de 20 à 100 selon les sources consultées.
3. Certains auteurs préfèrent montrer les atomes de soufre dans la liaison simple. Ils ne seront pas indiqués dans le présent ouvrage.
4. Frederick Sanger (1918-...), lauréat du prix Nobel de chimie en 1958 pour son travail sur la structure des protéines (particulièrement l'insuline) et colauréat avec Walter Gilbert (1932-…) du prix Nobel de chimie en 1980 pour la détermination des séquences de base dans les acides nucléiques.
5. Il existe en fait une méthode utilisant l'hydrazine ($H_2N—NH_2$), mais les conditions draconiennes (haute température, long temps de réaction) engendrent beaucoup de réactions secondaires et cette méthode n'est plus utilisée aujourd'hui. La méthode enzymatique est de loin préférée.
6. Bien que la diffraction des rayons X fournisse la structure à l'état solide des peptides et des protéines, les données recueillies en solution par la résonance magnétique nucléaire confirment des structures bien définies.
7. En 1954, Pauling reçut le prix Nobel de chimie pour ses recherches sur la nature des liaisons chimiques et leur application dans l'élucidation de la structure de molécules complexes.
8. Au XIXe siècle, les malades des hôpitaux et les prisonniers étaient nourris à faible coût avec de la gélatine, mais les individus souffraient de carences alimentaires. En effet, la gélatine manque de plusieurs acides aminés essentiels.
9. À l'origine, la guimauve était extraite des racines de la guimauve officinale (*Althaea officinalis*), une plante de la famille des malvacées commune en Europe. Elle a été remplacée dès le début du XXe siècle par un mélange de gélatine, de sirop de maïs, d'amidon de maïs, de sucre et de beaucoup d'air !
10. Le temps de croissance est diminué d'environ 20 %, ce qui augmente la productivité.
11. En 2007, le développement d'un nouveau médicament (c'est-à-dire de la découverte à la mise en marché) coûtait en moyenne un milliard de dollars.
12. Il existe plusieurs types de kératines α pour lesquels l'empilement des hélices α est différent.
13. Du grec *protos* signifiant « en premier » : ce terme est utilisé pour caractériser un niveau d'agrégation qui survient avant la formation des fibrilles.
14. Robert Bruce Merrifield (1921-2006), de l'Université Rockefeller, a reçu le prix Nobel de chimie en 1984 pour la mise au point de la synthèse peptidique en phase solide.

Chapitre 7

1. En réalité, il s'agit plutôt de points de décomposition, puisque les bases azotées subissent une dégradation chimique à ces températures.
2. Alexander R. Todd (1907-1997), biochimiste anglais, reçut le prix Nobel de chimie en 1957 pour ses travaux sur la synthèse des nucléosides et des nucléotides. Il est notamment reconnu pour la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP), de la flavine adénosine dinucléotide (FAD) et du tétrahydrocannabinol (THC).
3. Le chimiste autrichien Hugo Weidel (1849-1898) fut le premier à synthétiser l'acide nicotinique par oxydation de la nicotine. Lorsque le rôle crucial de ce précurseur dans notre alimentation fut élucidé, le nom « acide nicotinique » fut changé pour « niacine » afin d'éviter que les gens associent cette vitamine au tabac.
4. Ses activités en faveur du désarmement nucléaire incitèrent le gouvernement américain à ne pas renouveler son passeport, ce qui l'empêcha d'accéder à des données cruciales révélées lors de congrès scientifiques en Angleterre.
5. Cela explique les observations du biochimiste autrichien Erwin Chargaff (1905-2002) qui, en 1950, après avoir analysé le contenu en bases azotées de l'ADN de plusieurs organismes, remarqua qu'il y avait toujours autant d'adénine que de thymine, et autant de guanine que de cytosine.
6. La zidovudine a été le premier médicament inhibiteur de la transcriptase inverse. Les autres médicaments mentionnés n'ont été mis au point que plus tard et en sont des versions améliorées.
7. Deux méthodes de séquençage ont été mises au point dans les années 1970 et valurent le prix Nobel de chimie de 1980 à leurs auteurs. La méthode de Walter Gilbert (1932-…) utilise la dégradation chimique, alors que celle de Frederick Sanger (1918-…) utilise des réactions enzymatiques. Cette dernière a permis le séquençage du génome humain (au début des années 2000) après 15 ans de travail et la coopération de 16 équipes internationales.

Sources iconographiques

Chapitre 1

p. 1 : Kharidehal Abhirama Ashwin/Shutterstock.com ; **3 (figure 1.3 c) :** Benoît Deschênes-Simard ; **3 (logo) :** Reproduit avec la permission de l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA) ; **4 (amandes) :** Hippo Studio/iStockphoto; **4 (vernis à ongles) :** C. Marrano; **6 (framboises) :** julichka/iStockphoto; **6 (cannelle) :** amit erez/iStockphoto ; **7 :** Ferran Traite Soler/iStockphoto ; **8 :** © Kevin Connor; **12 (Tollens) :** Charles D. Winters/Science Source; **12 (Fehling) :** © 1998 Richard Megna, Fundamental Photographs, NYC; **16 :** Baloncici/iStockphoto ; **20 :** Marc Tellier ; **42 :** © Bettmann/Corbis ; **45 :** Gracieuseté de Pierre Deslongchamps.

Chapitre 2

p. 58 : AVTG/iStockphoto ; **60 :** Science Photo Library ; **68 :** © Mary Evans Picture Library/The Image Works ; **75 (gomme) :** Rebecca Abell/Shutterstock.com ; **75 (bonbons) :** JR Trice/Shutterstock.com ; **85 :** Anne Kitzman/Shutterstock.com ; **90 (petit-lait) :** © Marianmocanu/Dreamstime.com ; **90 (canne à sucre) :** © Liubirong/Dreamstime.com ; **94 :** Peter Pattavina/iStockphoto ; **96 :** Eric Isselee/Shutterstock.com ; **97 :** Avec la permission de Stephen Hanessian; **104 :** © Jörg Beuge/Dreamstime.com.

Chapitre 3

p. 106 : Doug Cannell/iStockphoto ; **108 (fourmi) :** noolwlee/Shutterstock.com ; **108 (oseille) :** Lepas/Shutterstock.com ; **108 (ambre) :** blackwaterimages/iStockphoto ; **113 :** Jamie Carroll/iStockphoto ; **115 :** Ivaschenko Roman/Shutterstock.com ; **116 :** Florin Tirlea/iStockphoto ; **118 :** Benoît Deschênes-Simard ; **120 :** S. Girouard et D. Lapierre ; **123 :** Gracieuseté de Tak-Hang Chan ; **133 :** Monika Lewandowska/iStockphoto ; **134 :** Science Photo Library ; **147 :** Royal Society of Chemistry ; **156 :** Gracieuseté de René Roy ; **162 :** © Mazikab/Dreamstime.com ; **165 :** © Christian Jung/Dreamstime.com ; **166 :** © Eyeblink/Dreamstime.com ; **168 :** Wikimedia Commons.

Chapitre 4

p. 169 : Tim Gainey/Alamy ; **172 :** Alena Dvorakova/iStockphoto ; **173 :** nui7711/Shutterstock.com ; **176 :** frytka/iStockphoto ; **178 :** Marc Tellier ; **180 (saumons) :** © Randy Wells/Corbis ; **180 (Chevreul), 185 :** Wikimedia Commons ; **182 :** Photo Researchers, Inc. ; **184 :** johnfoto18/Shutterstock.com ; **187 :** Nika Novak/Shutterstock.com ; **193 :** © Anatoli Styf/Dreamstime.com ; **195 :** Biophoto Associates/Science Source ; **198 :** stevecoleimages/iStockphoto ; **200 :** U.S. National Library of Medicine/Science Photo Library ; **202 :** © Christiane Fleury ; **207 :** © Anna Kandelaki/Dreamstime.com ; **208 :** Lars Christensen/Shutterstock.com.

Chapitre 5

p. 212 : © Brian Kenney/Animals Animals/MaXx Images ; **213, 217, 225 :** Wikimedia Commons ; **216 (ciguë) :** © Buschmen/Dreamstime.com ; **216 (toile) :** Louis David, *La mort de Socrate*, Wikimedia Commons ; **218, 222, 224 :** Benoît Deschênes-Simard ; **226 :** C. Marrano ; **229 :** E. F. Smith Collection, Special Collections Center, University of Pennsylvania ; **232 :** Time & Life Pictures/Getty Images ; **236 :** © Stefan Gräf/Fotolia.com ; **244 :** Gracieuseté d'André B. Charrette ; **251 :** © Paulo Ribeiro/Fotolia.com ; **253 :** Wildlife GmbH/Alamy ; **254 :** © Natika/Fotolia.com.

Chapitre 6

p. 255 : Maryann Frazier/Getty Images ; **258 (asperges) :** Valentyn Volkov/Shutterstock.com ; **258 (mite) :** Nigel Cattlin/Science Source ; **259 :** Ermin Gutenberger/iStockphoto ; **263 :** Pascal Goetgheluck/Science Photo Library ; **269 :** Emrah Turudu/iStockphoto ; **274 :** Nick Schlax/iStockphoto ; **276 :** © 2012 Thermo Fisher Scientific, Inc., all rights reserved, www.thermoscientific.com/dionex ; **277 :** Andrzej Tokarski/iStockphoto ; **280 :** Izaokas Sapiro/iStockphoto ; **282 :** imagebroker/Alamy ; **286 :** Eadweard Muybridge/Stringer/Getty Images ; **287 (feuillet β) :** Marc Tellier ; **287 (toile d'araignée) :** pmphoto/Shutterstock.com ; **288 :** Johann Helgason/Shutterstock.com ; **291 :** Nicholas Sutcliffe/Shutterstock.com ; **300 :** Gracieuseté de Normand Voyer.

Chapitre 7

p. 311 (jumelles) : © robert llewellyn/Alamy; **311 (ADN) :** © Yunxiang987/Dreamstime.com ; **312 :** George Grantham Bain Collection (Library of Congress)/Wikimedia Commons ; **313 (chocolat) :** Preto Perola/Shutterstock.com ; **313 (café) :** sbko/Shutterstock.com; **315 :** Dr. Heinz Linke/iStockphoto ; **321 :** © Bettmann/Corbis ; **322 (Watson et Crick) :** © Bettmann/Corbis; **322 (figure 7.18 a), 324, 325, 331 (figure 7.26 a), 332 :** Marc Tellier ; **323 (figure 7.19 b) :** Wikimedia Commons ; **327 :** Yikrazuul/Wikimedia Commons ; **329 :** N.I.B.S.C./Science Photo Library ; **331 (figure 7.27) :** Abizar/Wikimedia Commons/Marc Tellier ; **333 :** Université McGill; **334 :** Harold Rosenberg/McGill News/McGill University Archives, PR034071.

Index

A

B

Q

R

S

T

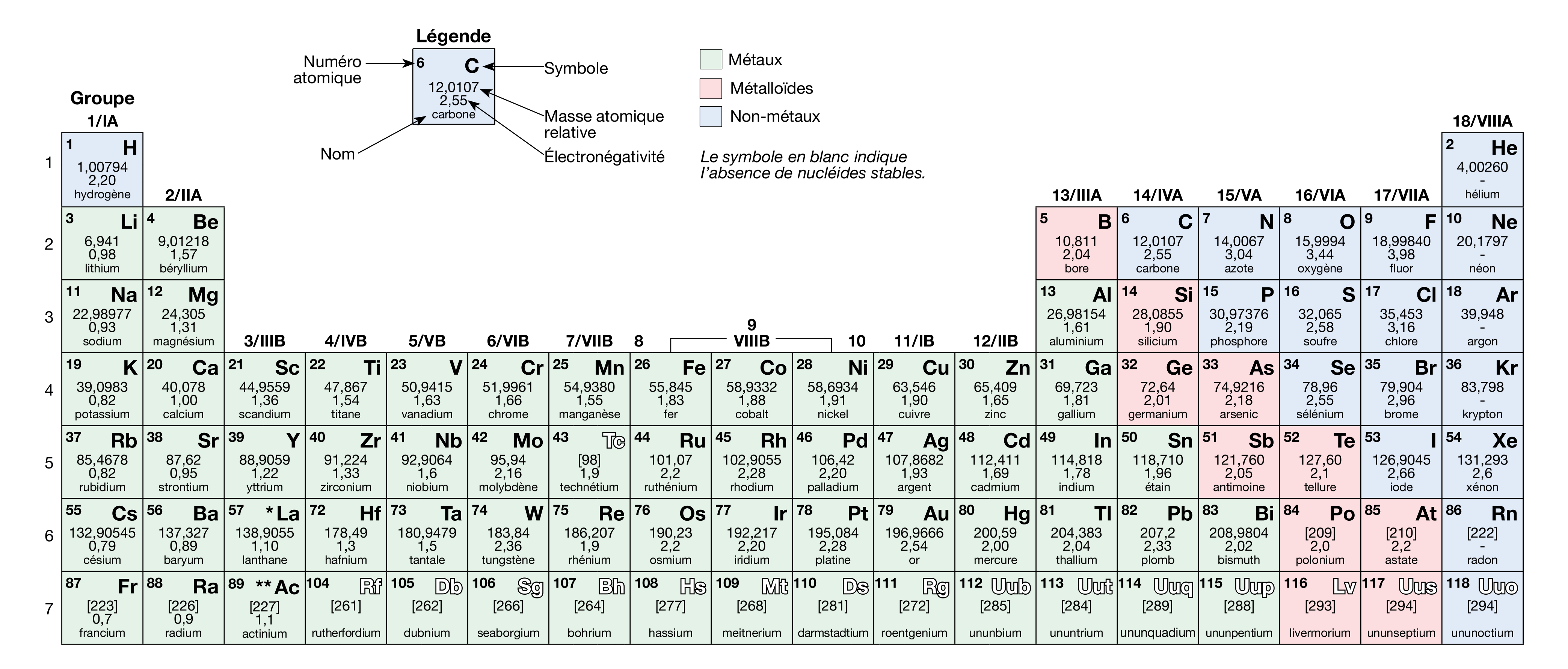
Résumé de la nomenclature

Priorité ↑

	Groupement fonctionnel	Structure	Préfixe (si la fonction est traitée en tant que substituant)	Suffixe (la fonction prioritaire détermine le nom de la chaîne principale)	Exemple (structure)	Exemple (nom)
	Acide carboxylique	—(C)OOH	–	acide -oïque	$CH_3-C(=O)-OH$	acide éthanoïque
		—COOH	carboxy-	acide -carboxylique		
	Halogénure d'acyle (ou d'acide)	—COX X = Cl, Br ou I	halogénurecarbonyl-	halogénure de -oyle	$CH_3-C(=O)-Cl$	chlorure d'éthanoyle
	Anhydride	—COOCO—	–	anhydride -oïque	$CH_3-C(=O)-O-C(=O)-CH_3$	anhydride éthanoïque
	Ester	—COOR	alkoxycarbonyl-	-oate d'alkyle (ou d'aryle)	$CH_3-C(=O)-OCH_3$	éthanoate de méthyle
	Amide	$—CONH_2$ —CONHR —CONRR′	–	-amide	$CH_3-C(=O)-NH_2$	éthanamide
	Nitrile	—(C)N	–	-nitrile	$CH_3-C\equiv N$	éthanenitrile
		—CN	cyano-	-carbonitrile		
	Aldéhyde	—(C)HO	oxo-	-al	$CH_3-C(=O)-H$	éthanal
		—CHO	formyl-	-carbaldéhyde		
	Cétone	—CO—	oxo-	-one	$CH_3-C(=O)-CH_3$	propanone
	Alcool	—OH	hydroxy-	-ol	CH_3-OH	méthanol
	Amine	$—NH_2$ —NHR —NRR′	amino-	-amine	CH_3-NH_2	méthanamine
Même priorité	Alcène	C═C	–	-ène	$H_2C=CH_2$	éthène
Même priorité	Alcyne	C≡C	–	-yne	$HC\equiv CH$	éthyne
Aucune priorité	Alcane	C—C	alkyl-	-ane	CH_3-CH_3	éthane
Aucune priorité	Composé halogéné	—F, —Cl —Br, —I	fluoro-, chloro-, bromo-, iodo-	–	CH_3-Br	bromométhane
Aucune priorité	Composé nitré (ou nitro)	$—NO_2$	nitro-	–	CH_3-NO_2	nitrométhane
Aucune priorité	Éther	—O—	alkoxy- ou alkyloxy-	–	CH_3-OCH_3	méthoxyméthane

Pour un même groupement fonctionnel, lorsque deux structures sont indiquées, le « (C) » représente le cas où le carbone est inclus dans la chaîne principale, alors que le « C » (sans parenthèses) représente le carbone inclus dans un substituant et exclu de la chaîne principale.

Tableau périodique des éléments



Légende

Métaux
Métalloïdes
Non-métaux

Le symbole en blanc indique l'absence de nucléides stables.

Groupe	1/IA	2/IIA	3/IIIB	4/IVB	5/VB	6/VIB	7/VIIB	8	9 VIIIB	10	11/IB	12/IIB	13/IIIA	14/IVA	15/VA	16/VIA	17/VIIA	18/VIIIA
1	1 H 1,00794 2,20 hydrogène																	2 He 4,00260 - hélium
2	3 Li 6,941 0,98 lithium	4 Be 9,01218 1,57 béryllium											5 B 10,811 2,04 bore	6 C 12,0107 2,55 carbone	7 N 14,0067 3,04 azote	8 O 15,9994 3,44 oxygène	9 F 18,99840 3,98 fluor	10 Ne 20,1797 - néon
3	11 Na 22,98977 0,93 sodium	12 Mg 24,305 1,31 magnésium											13 Al 26,98154 1,61 aluminium	14 Si 28,0855 1,90 silicium	15 P 30,97376 2,19 phosphore	16 S 32,065 2,58 soufre	17 Cl 35,453 3,16 chlore	18 Ar 39,948 - argon
4	19 K 39,0983 0,82 potassium	20 Ca 40,078 1,00 calcium	21 Sc 44,9559 1,36 scandium	22 Ti 47,867 1,54 titane	23 V 50,9415 1,63 vanadium	24 Cr 51,9961 1,66 chrome	25 Mn 54,9380 1,55 manganèse	26 Fe 55,845 1,83 fer	27 Co 58,9332 1,88 cobalt	28 Ni 58,6934 1,91 nickel	29 Cu 63,546 1,90 cuivre	30 Zn 65,409 1,65 zinc	31 Ga 69,723 1,81 gallium	32 Ge 72,64 2,01 germanium	33 As 74,9216 2,18 arsenic	34 Se 78,96 2,55 sélénium	35 Br 79,904 2,96 brome	36 Kr 83,798 - krypton
5	37 Rb 85,4678 0,82 rubidium	38 Sr 87,62 0,95 strontium	39 Y 88,9059 1,22 yttrium	40 Zr 91,224 1,33 zirconium	41 Nb 92,9064 1,6 niobium	42 Mo 95,94 2,16 molybdène	43 Tc [98] 1,9 technétium	44 Ru 101,07 2,2 ruthénium	45 Rh 102,9055 2,28 rhodium	46 Pd 106,42 2,20 palladium	47 Ag 107,8682 1,93 argent	48 Cd 112,411 1,69 cadmium	49 In 114,818 1,78 indium	50 Sn 118,710 1,96 étain	51 Sb 121,760 2,05 antimoine	52 Te 127,60 2,1 tellure	53 I 126,9045 2,66 iode	54 Xe 131,293 2,6 xénon
6	55 Cs 132,90545 0,79 césium	56 Ba 137,327 0,89 baryum	57 *La 138,9055 1,10 lanthane	72 Hf 178,49 1,3 hafnium	73 Ta 180,9479 1,5 tantale	74 W 183,84 2,36 tungstène	75 Re 186,207 1,9 rhénium	76 Os 190,23 2,2 osmium	77 Ir 192,217 2,20 iridium	78 Pt 195,084 2,28 platine	79 Au 196,9666 2,54 or	80 Hg 200,59 2,00 mercure	81 Tl 204,383 2,04 thallium	82 Pb 207,2 2,33 plomb	83 Bi 208,9804 2,02 bismuth	84 Po [209] 2,0 polonium	85 At [210] 2,2 astate	86 Rn [222] - radon
7	87 Fr [223] 0,7 francium	88 Ra [226] 0,9 radium	89 **Ac [227] 1,1 actinium	104 Rf [261] rutherfordium	105 Db [262] dubnium	106 Sg [266] seaborgium	107 Bh [264] bohrium	108 Hs [277] hassium	109 Mt [268] meitnerium	110 Ds [281] darmstadtium	111 Rg [272] roentgenium	112 Uub [285] ununbium	113 Uut [284] ununtrium	114 Uuq [289] ununquadium	115 Uup [288] ununpentium	116 Lv [293] livermorium	117 Uus [294] ununseptium	118 Uuo [294] ununoctium

*	58 Ce 140,116 1,12 cérium	59 Pr 140,9077 1,13 praséodyme	60 Nd 144,24 1,14 néodyme	61 Pm [145] 1,13 prométhium	62 Sm 150,36 1,17 samarium	63 Eu 151,964 1,2 europium	64 Gd 157,25 1,20 gadolinium	65 Tb 158,9254 1,1 terbium	66 Dy 162,50 1,22 dysprosium	67 Ho 164,9303 1,23 holmium	68 Er 167,259 1,24 erbium	69 Tm 168,9342 1,25 thulium	70 Yb 173,04 1,1 ytterbium	71 Lu 174,967 1,27 lutétium
**	90 Th 232,0381 1,3 thorium	91 Pa 231,0359 1,5 protactinium	92 U 238,0289 1,38 uranium	93 Np [237] 1,36 neptunium	94 Pu [244] 1,28 plutonium	95 Am [243] 1,3 américium	96 Cm [247] 1,3 curium	97 Bk [247] 1,3 berkélium	98 Cf [251] 1,3 californium	99 Es [252] 1,3 einsteinium	100 Fm [257] 1,3 fermium	101 Md [258] 1,3 mendélévium	102 No [259] 1,3 nobélium	103 Lr [262] 1,3 lawrencium

La désignation des groupes par des chiffres de 1 à 18 a été recommandée par l'Union internationale de chimie pure et appliquée (UICPA), mais reste encore peu utilisée. Dans ce manuel, nous utilisons la convention nord-américaine (IA – VIIIA et IB – VIIIB), qui utilise la lettre A pour désigner les groupes des éléments représentatifs et la lettre B pour les éléments de transition.

